

# RIAP

Organo Ufficiale della Società Italiana  
di Allergologia e Immunologia Pediatrica



In questo numero:

editoriale

allergologia

**Alimentazione complementare e prevenzione delle allergie alimentari:  
revisione della letteratura**

dermatologia

**Microbiota, atopia e *Staphylococcus aureo* nella dermatite atopica:  
chi è nato prima, l'uovo o la gallina?**

domande frequenti in Immuno-Allergologia:

le Commissioni rispondono

Quiz vaccinazioni

**Allergia alla mela: approccio diagnostico**

vaccini

**La pertosse: una malattia che si sconfigge con adeguate coperture vaccinali**

vaccini

**Vaccinazione esavalente: nuove evidenze scientifiche e falsi miti da sfatare**

letto e commentato

**Epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy in children and  
young adults**

tre 2017 ■ anno XXXI

[www.riaponline.it](http://www.riaponline.it)

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA



Organo Ufficiale della Società Italiana  
di Allergologia e Immunologia Pediatrica

# RIAP

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

## **Direttore Editoriale e Scientifico**

Giampaolo Ricci

## **Co-Direttore Editoriale e Scientifico**

Salvatore Barberi

## **Comitato di Redazione**

Raffaele Badolato, Ahmad Kantar,  
Massimo Landi, Alberto Martelli,  
Diego Peroni, Caterina Rizzo

## **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](http://www.facebook.com/pacinimedica)

tre 2017 ■ anno XXXI

[www.riaponline.it](http://www.riaponline.it)

**PACINI  
EDITORE  
MEDICINA**

### editoriale

Giampaolo Ricci, Salvatore Barberi ..... 1

### allergologia

#### **Alimentazione complementare e prevenzione delle allergie alimentari: revisione della letteratura**

*a cura della Commissione Allergie Alimentari della SIAIP*

Elvira Verduci, Annamaria Bianchi, Francesca Atzeri, Giulia Brindisi, Barbara Cuomo, Francesca Ferrara, Giusy Romano, Mauro Calvani ..... 2

### dermatologia

#### **Microbiota, atopia e *Staphylococcus aureo* nella dermatite atopica: chi è nato prima, l'uovo o la gallina?**

Giuseppe Baviera, Nunzia Maiello, Elena Galli ..... 12

### domande frequenti in Immuno-Allergologia:

#### **le Commissioni rispondono**

*a cura di Iride Dello Iacono*

**Quiz vaccinazioni** • COMMISSIONE VACCINI (coordinatrice Viviana Moschese) ..... 19

### vaccini

#### **La pertosse: una malattia che si sconfigge con adeguate coperture vaccinali**

Giovanni Corsello ..... 24

### vaccini

#### **Vaccinazione esavalente: nuove evidenze scientifiche e falsi miti da sfatare**

Chiara Azzari, Silvia Ricci, Francesca Lippi, Clementina Canessa ..... 32

### letto e commentato

da: Pasquale Comberiatì

#### **Epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy in children and young adults**

S.M. Jones, S.H. Sicherer, A.W. Burks, et al. .... 40

### inserto centrale

#### **ALLERGIA ALLA MELA: approccio diagnostico**

*a cura della Commissione Diagnostica della SIAIP*

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





Cari Amici,

quando leggerete questo numero la maggior parte di voi sarà già tornato dalle vacanze che ci auguriamo serene e piacevoli.

L'inserto centrale è dedicato alla allergia alla mela, il frutto più diffuso al mondo. Questo lo rende anche tra i più studiati dai botanici, dagli agrari ma anche dagli allergologi. Insieme si sta cercando di avere dei cultivar che abbiano il minor potere allergizzante. In genere le molecole che hanno maggior potere allergizzante sono quelle che servono al frutto per difendersi da patogeni. La loro distribuzione nel singolo frutto varia, con maggiore potere allergizzante vicino alla buccia che si modifica anche con il grado di maturazione.

Sono in particolare i gruppi olandesi che lavorano a Wegeningen che hanno individuato cultivar a basso grado di sensibilizzazione, e che hanno immesso in commercio già alcuni di questi tipi di mela con vantaggi economici. La mela del resto ha proprietà nutraceutiche importanti nella nostra dieta per cui è bene conoscere tutte le caratteristiche di questo frutto ed evitare consigli di diete inappropriate.

Un altro lavoro di particolare interesse per la nostra professione è quello editato dalla Commissione sulla Allergia Alimentare coordinata da Mauro Calvani. Questo lavoro lo troverete in due versioni: una più sintetica per la parte cartacea della rivista e una più dettagliata solo sulla rivista online.

Come ci siamo promessi dal primo numero di quest'anno, cercheremo di dare spazio a molti contributi, evitando però di eliminare dettagli importanti, che si possono trovare su [www.riaponline.it](http://www.riaponline.it), per coloro che vogliono approfondire l'argomento.

L'argomento su quando e come effettuare il divezzamento è di particolare interesse per il pediatra non solo allergologo.

Anche se puntiamo molto sul contributo dei giovani ci fa molto piacere avere articoli di non più giovani anagraficamente ma giovani nello spirito. Leggete il lavoro di Giovanni Corsello sulla vaccinazione antipertosse. Il riemergere di casi anche mortali nel periodo neonatale, come purtroppo è avvenuto anche a Bologna, deve spingere tutta la comunità di pediatri a sostenere con forza le vaccinazioni, partendo da dati scientifici inconfutabili, come è stato fatto in modo brillante in questo articolo.

Una delle armi più importanti della medicina è non uscire dalle argomentazioni scientifiche.

Giampaolo e Salvatore



# Alimentazione complementare e prevenzione delle allergie alimentari: revisione della letteratura

a cura della Commissione  
Allergie Alimentari della SIAIP

Elvira Verduci<sup>1</sup>  
Annamaria Bianchi<sup>2</sup>  
Francesca Atzeri<sup>3</sup>  
Giulia Brindisi<sup>4</sup>  
Barbara Cuomo<sup>5</sup>  
Francesca Ferrara<sup>6</sup>  
Giusy Romano<sup>7</sup>  
Mauro Calvani<sup>2</sup> (coordinatore)

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze della Salute Università degli Studi di Milano; <sup>2</sup> UOC di Pediatria, Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, Roma; <sup>3</sup> UOC Pediatria-Neonatologia ASST Rhodense P.O. Garbagnate Milanese; <sup>4</sup> Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Roma La Sapienza; <sup>5</sup> UOC Pediatria, Ospedale Belcolle, Viterbo; <sup>6</sup> Unità Operativa di Pediatria, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano; <sup>7</sup> Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università "Magna Graecia" di Catanzaro

**Parole chiave:** prevenzione, allergia alimentare, divezzamento

Questo articolo, nella versione estesa, è disponibile su [www.riaponline.it](http://www.riaponline.it) al seguente link: <https://goo.gl/hPrq5A>



## Corrispondenza

**Mauro Calvani**  
UOC di Pediatria, Azienda  
Ospedaliera S. Camillo Forlanini,  
Roma  
E-mail: [mi5660@mclink.it](mailto:mi5660@mclink.it)

## Abstract

Con i termini alimentazione complementare o divezzamento si intende il periodo di transizione da una alimentazione esclusivamente latte ad una dieta contenente altri alimenti, diversi dal latte. Negli ultimi anni numerose evidenze scientifiche hanno cambiato il nostro modo di pensare circa il possibile rapporto tra il timing dell'introduzione dei *complementary foods* e il rischio di sviluppare allergie alimentari nelle epoche successive della vita. Le evidenze scientifiche disponibili oggi permettono di fare alcune specifiche raccomandazioni. Riguardo il timing di introduzione di alimenti potenzialmente allergizzanti nel loro complesso, l'evidenza suggerisce che la loro assunzione può avvenire in qualunque momento dopo il compimento del quarto mese di vita, una volta che l'introduzione dei *complementary foods* è iniziata, indipendentemente dalla modalità di allattamento e dal rischio atopico.

Per quanto riguarda la prevenzione della allergie alle arachidi, uno studio prospettico di intervento ha mostrato che nei bambini affetti da dermatite atopica severa o allergia all'uovo una introduzione precoce delle arachidi nella dieta (tra il quarto e l'undicesimo mese di vita) riduce il rischio di una successiva allergia. Per quanto riguarda l'allergia all'uovo, gli studi di intervento pubblicati in letteratura sono ormai diversi e dimostrano che soprattutto nei bambini con eczema moderato/grave, l'introduzione precoce (dal 4° al 6° mese) riduce l'allergia all'uovo.

## Introduzione: alimentazione complementare o introduzione dei *complementary foods*

Il termine *complementary foods* indica tutti gli alimenti liquidi, semisolidi e solidi diversi dal latte materno e dai suoi sostituti.

L'introduzione dei *complementary foods* o alimentazione complementare o divezzamento è una fase cruciale nella storia nutrizionale del bambino. Rappresenta, infatti, il periodo di transizione da una alimentazione esclusivamente latte ad una dieta contenente altri alimenti, diversi dal latte.

Non esiste un'epoca precisa e uguale per tutti i lattanti in cui iniziare il divezzamento: il *timing* corretto per l'introduzione dei primi cibi diversi dal latte dipende da numerose variabili individuali, tra cui, soprattutto, le esigenze nutrizionali, lo sviluppo neurofisiologico e anatomo-funzionale e il contesto socio-culturale.

D'altra parte da oltre 30 anni si è attribuito un ruolo all'epoca di introduzione degli alimenti solidi nella dieta per quanto riguarda lo sviluppo delle malattie allergiche, ovvero la dermatite atopica, le allergie respiratorie o le allergie alimentari. Scopo della presente revisione è valutare, alla luce della più recen-

te letteratura, il rapporto tra divezzamento e sviluppo delle malattie allergiche e suggerire indicazioni pratiche di comportamento.

## Timing dell'alimentazione complementare

In generale il *timing* dell'introduzione degli alimenti complementari dovrebbe essere individualizzato; tuttavia da tempo si cerca di identificare limiti condivisibili a livello di popolazione.

Le diverse Società scientifiche internazionali si esprimono in modo abbastanza concorde sul timing per l'inizio del divezzamento:

1. L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda l'allattamento al seno esclusivo per i primi 6 mesi di vita e di introdurre alimenti diversi dal latte solo dopo i 6 mesi, per soddisfare i fabbisogni nutrizionali <sup>1</sup>;
2. L'European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) raccomanda l'introduzione dei *complementary foods* non prima del quarto mese e non oltre il sesto <sup>2</sup>;
3. L'European Food Safety Authority (EFSA) raccomanda l'inizio del divezzamento tra le 17 e le 26 settimane di vita, laddove non sia possibile attendere i 6 mesi <sup>3</sup>;
4. L'American Academy of Pediatrics raccomanda l'introduzione dei *complementary foods* non prima dei 4 mesi compiuti e indica comunque di proseguire l'allattamento al seno esclusivo fino ai 6 mesi di età del bambino <sup>4</sup>;

## Timing dell'introduzione dei complementary foods e rischio di sviluppare allergia.

Esiste una importante ed assai discussa relazione tra il timing dell'introduzione dei *complementary foods* e il rischio di sviluppare allergie alimentari nelle epoche successive della vita.

### Il divezzamento precoce induce le allergie?

In passato (anni 80-90) un'assai precoce esposizione ad alimenti solidi (prima dei 4 mesi di vita compiuti) è stata associata allo sviluppo della patologia allergica,

soprattutto nella manifestazione di eczema <sup>5-7</sup>. Per tale motivo da allora per molti anni venne adottata una strategia di evitamento degli allergeni nei lattanti ad alto rischio (storia familiare di allergia di uno od entrambi i genitori o dei fratelli), riducendo quanto più possibile l'esposizione alle proteine sensibilizzanti sia nella vita intrauterina (dieta materna in gravidanza) che nei primi mesi di vita (latte idrolizzati e ritardata introduzione degli alimenti potenzialmente allergizzanti, come latte vaccino, uova, pesce, arachide, all'età di 1-3 anni di vita) <sup>8</sup>.

### Il divezzamento non modifica lo sviluppo delle allergie?

La strategia dell'evitamento non si è dimostrata efficace, dato che nei decenni successivi l'incidenza delle malattie allergiche e delle allergie alimentari continuò ad aumentare. Inoltre studi successivi non furono in grado di confermare l'effetto protettivo di tale ritardato divezzamento (Tab. A, vedi articolo completo online). Ad esempio, nessun effetto dell'introduzione ritardata di cibi solidi sulla prevalenza di allergia alimentare è stato osservato da molti studi di coorte quali GINI study <sup>9</sup>, LISA study <sup>10</sup>, KOALA study <sup>11</sup> e da una revisione sistematica <sup>12</sup>.

Nel GINI study <sup>9</sup> è stata valutata la relazione tra l'introduzione di cibi solidi nei primi 12 mesi di vita ed il rischio di sviluppare eczema nei primi 4 anni di vita in una popolazione di 4753 bambini con la conclusione che né la ritardata introduzione (oltre i 4 mesi) di cibi né la ritardata introduzione (oltre i 6 mesi) di cibi solidi potenzialmente allergizzanti determinano un effetto preventivo sullo sviluppo dell'eczema. Nello studio LISA <sup>10</sup>, è stato osservato che la ritardata introduzione di cibi solidi (oltre i 4-6 mesi di vita) non determina un effetto preventivo di sviluppare rinite allergica, asma o sensibilizzazione ad allergeni alimentari o inalatori; invece i dati riguardanti il rischio di sviluppare eczema non sono stati conclusivi. Nello studio KOALA <sup>11</sup>, infine, è emerso che l'introduzione ritardata di derivati del latte vaccino si associa ad aumentato rischio di eczema (maggior rischio se introduzione 7-9 mesi e dopo i 9 mesi rispetto a introduzione 4-6 mesi).

### Il divezzamento tardivo induce lo sviluppo delle allergie?

Negli ultimi anni si sono fatti sempre più numerosi gli studi che suggeriscono che il ritardato divezzamento può costituire al contrario un possibile fattore di rischio per lo sviluppo delle allergie (Tab. B, vedi articolo completo online). Inoltre a sostegno del fatto che la tolleranza orale possa essere indotta dall'esposizione al-

lergenica più che dall'evitamento dell'allergene, sono da considerarsi i numerosi studi di desensibilizzazione orale per alimenti <sup>13-16</sup> e alcuni studi osservazionali di popolazione, che hanno evidenziato come la precoce introduzione di alimenti potenzialmente allergizzanti sembri ridurre il rischio di allergia alimentare.

Du Toit et al. <sup>17</sup>, infatti, hanno mostrato come il rischio di sviluppare l'allergia all'arachide sia dieci volte più alto tra i bambini ebrei che vivono in UK rispetto a quelli israeliani. Tale discrepanza potrebbe essere il risultato delle diverse abitudini alimentari dei due paesi: in UK i bambini non consumano proteine dell'arachide nel 1° anno di vita, mentre in Israele sono abitualmente introdotte intorno ai 7 mesi, con un consumo medio mensile di 7,1 gr. Allo stesso modo il lavoro di un gruppo australiano <sup>16</sup> condotto su 2589 lattanti, ha dimostrato come l'introduzione di uovo cotto tra 4-6 mesi di vita si associasse ad un più basso rischio di allergia

all'alimento (ORs 1,0 [95% CI]) rispetto ad una introduzione più tardiva tra 10-12 mesi e dopo i 12 mesi (rispettivamente adjusted odds ratios [ORs], 1,6 [95% CI, 1,0-2,6] e 3,4 [95% CI, 1,8-6,5]).

### Quindi la precoce introduzione degli allergeni protegge dallo sviluppo delle allergie alimentari?

Tutto ciò ha indotto ad abbandonare la strategia dell'evitamento allergenico ed, anzi, ha spinto diversi gruppi a eseguire studi prospettici di intervento per studiare l'ipotesi che la precoce introduzione di cibi comunemente allergizzanti possa prevenire lo sviluppo di allergia alimentare nella popolazione generale o in bambini ad alto, medio o basso rischio di sviluppare allergia alimentare (familiarità e/o dermatite atopica e/o sensibilizzazione verso l'alimento) (Tab. I). Gli studi conclusi e pubblicati sono sette: uno per arachide (LEAP <sup>18 19</sup>), 5 per l'uovo (STAR <sup>20</sup>, STEP <sup>21</sup>, HEAP <sup>22</sup>,

**Tabella I.** Rappresentazione riassuntiva degli studi sull'induzione di tolleranza orale associata all'introduzione precoce di alimenti allergizzanti.

Autore, anno e Nome trial	Nazione (Istituzione)	Allergene/i di interesse (forma di somministrazione)	Popolazione	Dettagli dello studio	Risultati
Du Toit, 2015 Learning Early About Peanut allergy (LEAP)	Regno Unito (Kings' College, Londra)	Arachide (burro or snack)	Alto rischio (lattante con eczema severo e/o allergia all'uovo e SPT per arachide ≤ 4 mm)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio in aperto, randomizzato</li> <li>• n = 640</li> <li>• Arruolamento a 4-11 mesi di età, quindi consumo vs astensione dal consumo di arachidi fino ai 5 anni di età</li> <li>• Esito: allergia all'arachide IgE mediata a 5 anni, confermata da DBPCFC con 9.4 gr di proteine di arachide)</li> </ul>	L'introduzione tra 4-11 mesi delle arachidi (6 gr proteine/settimana, distribuite in almeno 3 pasti) riduce la prevalenza di allergia alle arachidi a 5 anni
Palmer, 2013 Solids Timing for Allergy Research (STAR)	Australia (University of Western Australia)	Uovo (uovo intero crudo liofilizzato)	Alto rischio (lattante con eczema moderato/severo)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio randomizzato controllato con placebo</li> <li>• n = 86</li> <li>• Arruolamento a 4 mesi di età, quindi consumo di uovo vs placebo fino agli 8 mesi di età</li> <li>• Esito: allergia all'uovo IgE mediata a 12 mesi di età, confermata da OFC in aperto con 1/2 uovo crudo liofilizzato</li> </ul>	L'introduzione a 4 mesi di uovo (0.9 gr di proteine/die, pari a 1/6 di uovo/die) riduce la prevalenza di allergia e di sensibilizzazione all'uovo a 12 mesi, anche se non in modo significativo

segue

continua TAB. I

Autore, anno e Nome trial	Nazione (Istituzione)	Allergene/i di interesse (forma di somministrazione)	Popolazione	Dettagli dello studio	Risultati
Palmer, 2017 Starting Time for Egg Protein (STEP)	Australia (University of Western Australia)	Uovo (uovo intero crudo liofilizzato)	Rischio moderato (lattanti senza eczema ma con madre atopica)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio randomizzato controllato con placebo</li> <li>• n = 820</li> <li>• Arruolamento a 4-6,5 mesi di età, quindi consumo di uovo vs placebo fino a 10 mesi di età</li> <li>• Esito: allergia all'uovo IgE mediata a 12 mesi di età, confermata da OFC in aperto con ½ uovo crudo liofilizzato</li> </ul>	L'introduzione dell'uovo tra 4 e 6,5 mesi di età (0.4 gr di proteine/die, pari a ½ uovo a settimana) riduce la prevalenza di allergia all'uovo a 12 mesi nella analisi per protocol ma non nella <i>intention to treat</i>
Berllach, 2017 Hen's Egg Allergy Prevention (HEAP)	Germania (Charite Hospital, Berlino)	Uovo (albume crudo liofilizzato)	Basso rischio (lattanti non sensibilizzati per uovo, IgE ≤ 0,35kU/L)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio randomizzato controllato con placebo</li> <li>• n = 383</li> <li>• Arruolamento a 4-6 mesi di età, quindi consumo di uovo vs placebo fino a 12 mesi di età</li> <li>• Esito: sensibilizzazione per uovo (IgE ≥ 0,35 kU/L) a 12 mesi di età (outcome primario); allergia all'uovo IgE mediata a 12 mesi di età, confermata da OFC in aperto (outcome secondario) con 1 uovo crudo liofilizzato</li> </ul>	L'introduzione dell'uovo tra 4 e 6 mesi (7,5 gr di proteine/settimana, pari ad 1 uovo/settimana) riduce la prevalenza di sensibilizzazione ed allergia all'uovo a 12 mesi ma in modo non significativo
Tan, 2017 Beating Egg Allergy (BEAT)	Australia (Sydney University Children's Hospital)	Uovo (uovo intero crudo liofilizzato)	Rischio moderato (familiari di 1 grado atopici e SPT per albume ≤ 2 mm)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio randomizzato controllato con placebo</li> <li>• n = 319</li> <li>• Arruolamento a 4 mesi di età, quindi consumo di uovo o placebo fino a 8 mesi di età</li> <li>• Esito: sensibilizzazione all'albume (SPT a 12 mesi (outcome primario); "probabile" allergia all'uovo IgE mediata a 12 mesi di età con 1 uovo leggermente cotto (outcome secondario)*</li> </ul>	L'introduzione dell'uovo (0,35 gr di proteine/die) a 4 mesi riduce la prevalenza di sensibilizzazione all'albume ma non la "probabile" allergia a 12 mesi
Natsume, 2017 Prevention of egg allergy with tiny amount intake trial (PETIT)	Giappone (National Centre for Child Health and Development)	Uovo (uovo intero cotto in polvere)	Alto rischio (lattante con dermatite atopica)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio randomizzato controllato con placebo</li> <li>• n = 147</li> <li>• Arruolamento a 6 mesi di età, quindi consumo di uovo o placebo fino a 12 mesi di età con costante controllo dell'eczema mediante uso di cortisonico topico</li> <li>• Esito: prevalenza di allergia all'uovo IgE mediata a 12 mesi di età, confermata da OFC in aperto con uovo bollito (32 gr)</li> </ul>	L'introduzione di uovo cotto a 6 mesi di vita (25 mg proteine/die, pari a 0,2 gr/die di uovo bollito, dai 6 ai 9 mesi e 125 mg proteine/die, pari ad 1.1 gr di uovo bollito, dai 9 ai 12 mesi) riduce il rischio di allergia all'uovo a 12 mesi

segue

continua TAB. I

Autore, anno e Nome trial	Nazione (Istituzione)	Allergene/i di interesse (forma di somministrazione)	Popolazione	Dettagli dello studio	Risultati
Perkin 2016 Enquiring About Tolerance (EAT)	Regno Unito (Kings' College, Londra)	Latte vaccino (yogurt), uovo bollito, sesamo, grano, arachide, pesce	Popolazione generale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio in aperto, randomizzato controllato</li> <li>• n = 1303</li> <li>• Arruolamento a 3 mesi di età, quindi consumo di 6 cibi allergenici per 6 mesi vs allattamento al seno esclusivo fino ai 6 mesi di età con successivo svezzamento</li> <li>• Esito: prevalenza di allergia alimentare IgE mediata per uno qualunque dei 6 alimenti tra 1 e 3 anni di età, confermata da OFC in aperto con 4,3 gr di proteine per singolo alimento &lt; 3 anni e 5,3 gr a 3 anni</li> </ul>	L'introduzione a 3 mesi di vita di latte, uovo, arachidi, sesamo, grano e pesce (4 gr proteine/settimana per singolo allergene) non riduce l'allergia alimentare nel gruppo <i>intention to treat</i> . Riduzione dell'allergia solo a uovo e arachidi nella analisi per protocollo
Preventing Peanut Allergy in Atopic Dermatitis (PEAAD)	Germania (Charite Hospital, Berlino)	Arachide	Alto rischio (lattante con dermatite atopica)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non randomizzato, auto-selezione</li> <li>• n ~ 460</li> <li>• Arruolamento a 5-30 mesi di età, quindi consumo o astensione dal consumo di arachidi per 1 anno</li> <li>• Esito: prevalenza di allergia all'arachide IgE mediata dopo 1 anno dall'arruolamento</li> </ul>	Non completato
Preventing Atopic Dermatitis and Allergies in Children (PreventADALL)	Norvegia (Oslo University Hospital)	Uovo, arachide, grano, latte vaccino	Normale rischio (allattamento al seno > 3 mesi)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Studio in aperto, randomizzato, a 4 braccia: osservazione, introduzione precoce dai 4 mesi di età, cura della pelle, entrambe introduzione precoce e cura della pelle</li> <li>• n = 5200</li> <li>• Esito: allergia alimentare, dermatite atopica</li> </ul>	Non completato

DBPCFC: test di provocazione orale in doppio cieco contro placebo; OFC: test di provocazione orale; \* \*probabile allergia all'uovo: reazione alla polvere o all'introduzione dell'uovo con tipici sintomi IgE-mediati entro 1h dall'assunzione e risposta SPT uovo  $\geq 3$  mm a 12 mesi, oppure reazione all'uovo al challenge orale a 12 mesi oppure risposta SPT uovo  $\geq 5$  mm  
Tradotta e modificata da Grimshaw et al., 2017<sup>26</sup>.

BEAT<sup>23</sup>, PETIT<sup>24</sup>) ed uno per 6 alimenti comunemente allergizzanti (EAT<sup>25</sup>) mentre gli ultimi due (PEAAD<sup>26</sup> e PreventADALL<sup>26</sup>) saranno completati nei prossimi anni. (per dettagli vedi versione online)  
Da segnalare inoltre una recente metanalisi che ha

indagato l'epoca di introduzione degli alimenti e lo sviluppo di malattie allergiche o autoimmuni<sup>27</sup>. La metanalisi dei 5 trial di interventi eseguiti sull'uovo (1915 partecipanti) ha mostrato che la sua introduzione a 4-6 mesi si associa ad una riduzione del rischio di allergia

all'uovo rispetto ad una introduzione più tardiva con un RR di 0,56 (95% CI 0,36-0,87). Allo stesso modo per le arachidi, la metanalisi di 2 trial (1550 partecipanti) ha mostrato che la introduzione delle arachidi tra i 4 e gli 11 mesi si associava ad una riduzione del rischio di allergia per le arachidi con un RR di 0,29 (95% CI 0,11-0,74). Per tutti gli altri alimenti non è stata riscontrata una associazione, tranne che per il pesce. Tre studi di coorte che includevano 13472 partecipanti trovano che la introduzione del pesce tra 6 e 9 mesi si associava ad una riduzione delle sensibilizzazioni allergiche per ogni allergene e agli allergeni alimentari.

### Come si spiegano i risultati così discordanti degli studi della letteratura?

Diverse possono essere le motivazioni. Innanzitutto è necessario sottolineare che le malattie allergiche (dermatite atopica, asma, allergie alimentari) sono malattie molto diverse tra loro e, quindi, non è improbabile che la prevenzione dietetica possa avere effetti ad esempio ben più rilevanti sullo sviluppo delle allergie alimentari che non sulla dermatite atopica o l'asma, malattie peraltro non sempre legate alle allergie. Inoltre bisogna tenere in considerazione la diversa qualità degli studi, condotti con criteri metodologicamente diversi in termini di rigosità, casistiche a volte non adeguate in termini di numerosità, ecc. Ad esempio molti studi inizialmente citati avevano un disegno osservazionale/retrospettivo, adatto quindi solo a generare ipotesi e non a provare un nesso di relazione, come, invece, possibile sulla base dei recenti studi di intervento sopra citati.

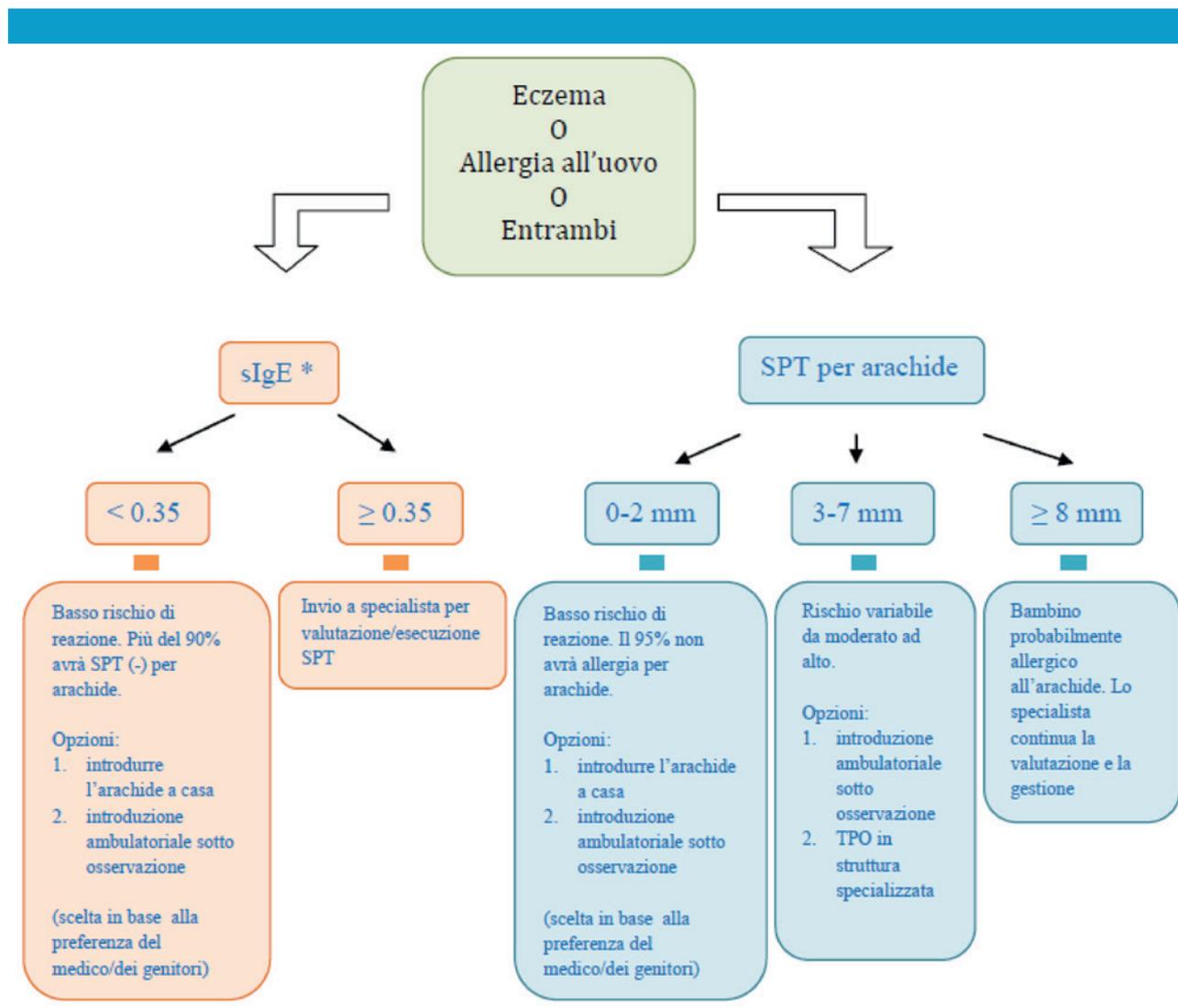
### Quali le nuove raccomandazioni internazionali?

Con il modificarsi delle evidenze, sono cambiate anche le raccomandazioni suggerite dalle più importanti linee guida internazionali (EAACI, AAP, ASCIA)<sup>28-30</sup>. Al riguardo le LG EAACI (2014) raccomandano l'introduzione dei *complementary foods* dopo il 4 mese di vita in accordo con le pratiche abituali di divezza-

mento e con le raccomandazioni nutrizionali, indipendentemente dalla familiarità atopica e senza speciali restrizioni dietetiche per i lattanti ad alto rischio (familiarità atopica) di sviluppare malattie allergiche; una volta iniziato il divezzamento non va né incoraggiata né scoraggiata l'introduzione di alimenti allergizzanti, come latte vaccino, uovo ed arachidi, indipendentemente dalla ereditarietà atopica.

Le linee guida per la diagnosi e la gestione dell'allergia alimentare negli Stati Uniti pubblicate nel dicembre 2010 dal *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID), non offrivano strategie per la prevenzione dell'allergia alimentare, in particolare per l'allergia alle arachidi, perché all'epoca non erano disponibili studi definitivi in merito. Le linee guida indicavano che "esistono insufficienti prove circa l'introduzione ritardata di alimenti solidi, inclusi cibi potenzialmente allergizzanti, oltre i 4-6 mesi di età, anche in lattanti a rischio (familiarità atopica) di sviluppo di malattia allergica". Alla luce dei nuovi risultati del trial LEAP, è stata di recente pubblicata una nuova linea guida aggiornata della NIAID<sup>31</sup>. In particolare vengono date indicazioni (Tab. C, Addendum 1-2-3, vedi articolo completo online) sulla tempistica di introduzione delle arachidi stratificando la popolazione infantile per il rischio di sviluppare allergia e sull'approccio raccomandato nei bambini con eczema severo e/o allergia all'uovo prima di introdurre le arachidi nella dieta (Fig. 1).

Nel gennaio 2017 l'ESPGHAN ha pubblicato una position paper<sup>2</sup> affermando che la ritardata introduzione degli alimenti solidi non riduce il rischio di allergia alimentare e che l'assunzione di alimenti potenzialmente allergizzanti può avvenire in qualunque momento dopo il compimento del quarto mese di vita. A proposito dell'allergia alle arachidi raccomanda che l'introduzione di tale alimento avvenga tra il quarto e l'undicesimo mese di vita nei soggetti ad elevato rischio (lattanti con dermatite atopica di grado severo e/o allergia all'uovo), in accordo con quanto emerso dallo studio LEAP. Per quanto riguarda il pesce e l'uovo, infine, le raccomandazioni sono quelle di non ritardarne l'introduzione (dopo i 9 mesi) ma di promuoverne attivamente l'assunzione entro breve tempo dall'introduzione di cibi solidi, preferibilmente mentre il bambino è allattato al seno. Questo aspetto è rilevante non solo dal punto di vista allergologico ma anche da quello nutrizionale. Infatti l'introduzione di tali ali-



**Figura 1.** Approccio raccomandato per la valutazione del bambino affetto da eczema severo e/o allergia all'uovo prima della introduzione delle arachidi.

menti, insieme all'allattamento al seno può aiutare a mantenere il profilo dei nutrienti assunti più benefico, in quanto associati ad un apporto minore di proteine, maggior apporto di LCPUFA, in particolare DHA, rispetto all'assunzione di sola carne e formaggio<sup>32</sup>.

### La finestra immunologica

Diversi anni fa il gruppo australiano della Prescott<sup>33</sup> ha avanzato l'ipotesi che esista un breve periodo durante lo sviluppo, che si è ipotizzato essere tra i 3-4 e

i 6-7 mesi, in cui il sistema immunitario è predisposto alla tolleranza e nel quale l'introduzione di cibi solidi di potenzialmente allergizzanti potrebbe prevenire lo sviluppo di allergia (*finestra della tolleranza immunologica*). Questa ipotesi si basava sulla osservazione che l'introduzione del glutine tra il 4° e il 6° mese di vita, contestualmente all'allattamento al seno, sembra proteggere dalla celiachia<sup>34</sup>. In realtà questa osservazione non è stata supportata da studi successivi<sup>27</sup>, né la patogenesi della celiachia sembra simile a quella delle allergie alimentari. Infine alcuni studi hanno mostrato come nelle allergie alimentari "la finestra"

potrebbe variare con i vari alimenti e per alcuni estendersi anche all'11° mese di vita <sup>35</sup>.

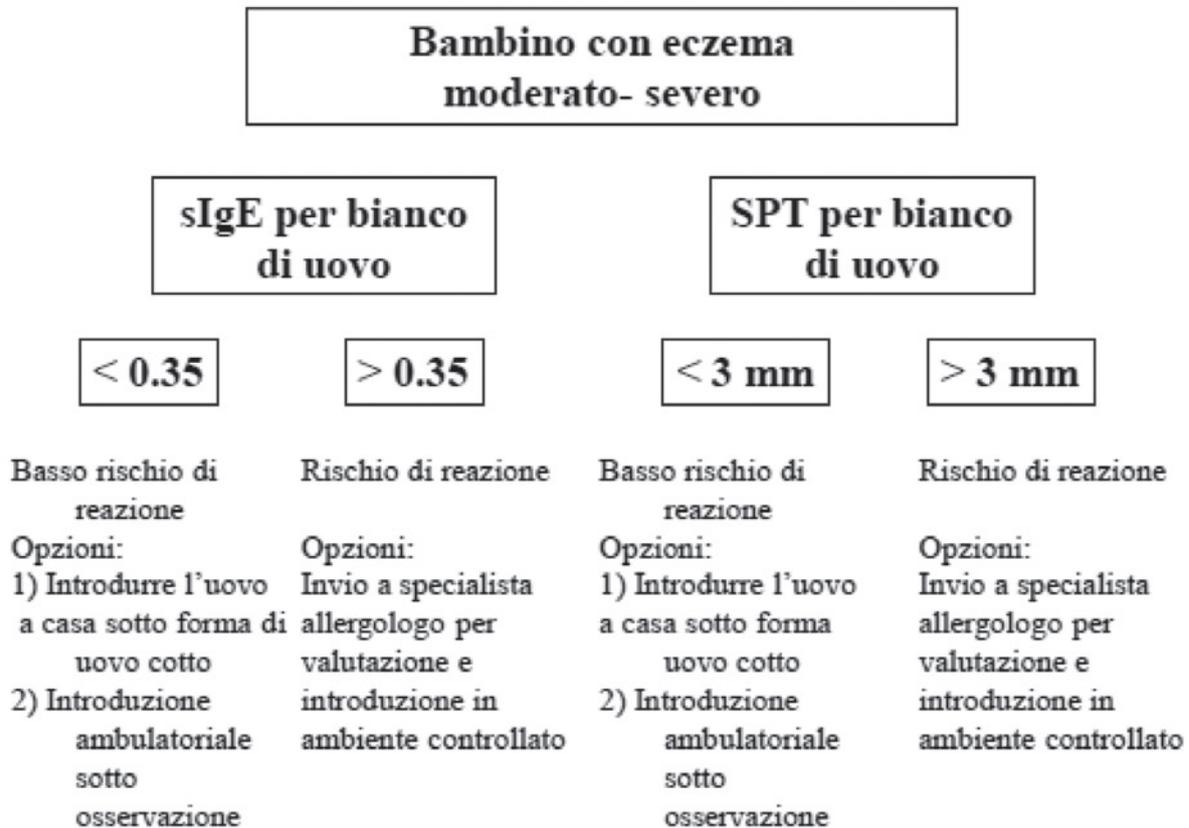
## Conclusioni

Le evidenze scientifiche disponibili oggi permettono di fare alcune specifiche raccomandazioni riguardo all'epoca di introduzione dei *complementary foods* in relazione alla prevenzione delle allergie.

Riguardo il timing di introduzione di alimenti potenzialmente allergizzanti nel loro complesso nella popolazione generale, l'evidenza suggerisce che la loro assunzione può avvenire in qualunque momento dopo il compimento del quarto mese di vita, una volta che l'introduzione di *complementary foods* è

iniziata, indipendentemente dalla modalità di allattamento e dal rischio atopico (Evidenza IA).

Per quanto riguarda la prevenzione della allergie alle arachidi, uno studio prospettico di intervento ha mostrato che nei bambini affetti da dermatite atopica severa o allergia all'uovo una introduzione precoce delle arachidi nella dieta (tra il quarto e l'undicesimo mese di vita) riduce il rischio di una successiva allergia. Va tuttavia sottolineato che tale patologia ha una prevalenza molto più bassa nel nostro Paese rispetto al mondo anglosassone, probabilmente proprio perchè le arachidi non sono consumate frequentemente nella nostra popolazione. Pertanto la raccomandazione di consigliarne una precoce introduzione è meno pressante nella nostra popolazione e potrebbe essere valida solo in quelle famiglie nelle quali vi fosse un abituale consumo (Evidenza IB).



**Figura 2.** Approccio raccomandato per la valutazione del bambino affetto da eczema moderato-severo prima della introduzione dell'uovo.

Circa l'allergia all'uovo, di certo più frequente nella nostra popolazione, gli studi di intervento pubblicati in letteratura sono ormai diversi e dimostrano che soprattutto nei bambini con eczema moderato/grave, l'introduzione precoce (dal 4° al 6° mese) riduce l'allergia all'uovo (Evidenza IB). La metanalisi di questi studi effettuata nel 2016<sup>27</sup> ha concluso che "vi sono evidenze di moderata certezza che l'introduzione dell'uovo dal 4° al 6° mese di vita si associ ad una riduzione della allergia all'uovo". Gli autori inoltre hanno evidenziato che questi studi risultano gravati da una moderata/elevata eterogeneità, causata soprattutto dallo studio PETIT<sup>24</sup>, all'epoca pubblicato solo sotto forma di abstract. In effetti questo studio differisce dai precedenti per l'associare la somministrazione di piccole dosi di uovo cotto con una terapia aggressiva di controllo della dermatite atopica: le due cose insieme potrebbero giustificare i risultati particolarmente brillanti ottenuti dallo studio. D'altra parte gli stessi studi hanno dimostrato un'elevata percentuale di bambini affetti da dermatite atopica moderata-severa è già sensibilizzato per l'uovo al 4° mese di vita e molti presentano reazioni alla prima ingestione, in specie se l'uovo viene somministrato crudo e in dosi elevate. Solo nello studio PETIT nessun bambino ha presentato una reazione allergica alla sua prima introduzio-

ne. Ma in questo studio l'uovo veniva somministrato in dosi molto basse (25 mg di proteine o 0,2 gr di uovo) e sotto forma di un liofilizzato cotto (l'uovo era bollito 15 minuti). Dal punto di vista pratico questa dose non è facile da replicare. Infatti, considerando che un uovo di medie dimensioni pesa circa 60 gr e di questo la parte edibile è costituita da circa 50 gr, per dare 0,2 gr di uovo (o 25 mg di proteine) si dovrebbe somministrare 1/250° di uovo.

Pertanto, per quanto riguarda la modalità d'introduzione appare ragionevole adottare, in base al rischio, un comportamento simile a quello proposto per le arachidi (Fig. 2) (Evidenza VI B). In tutti i bambini è possibile, e nei bambini con eczema moderato-grave è utile, consigliare l'introduzione di piccole quantità di uovo cotto già dal 4-6 mese di vita. Nei bambini affetti da dermatite atopica moderata grave effettuare una adeguata terapia locale e eseguire la determinazione delle IgE specifiche o gli Skin Prick Test per l'uovo. Se negativi, introdurre l'uovo iniziando con piccole quantità ben cotto. Se si volesse privilegiare la sicurezza si potrebbe iniziare con il tuorlo, che contiene tutti gli allergeni dell'uovo, ma in quantità inferiori (circa 1/4) rispetto dell'albume. Se positivi inviare il bambino presso un centro di allergologia pediatrica in modo da introdurre l'uovo in ambiente protetto.

## Bibliografia

- 1 [http://www.who.int/nutrition/topics/exclusive\\_breastfeeding/en/](http://www.who.int/nutrition/topics/exclusive_breastfeeding/en/)
- 2 Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, et al. Complementary feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *JPGN* 2017;64:119-32.
- 3 Scientific Opinion on the appropriate age for introduction of complementary feeding of infants. *EFSA Journal* 2009;7:1423.
- 4 Eidelman A, Schanler R. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012;129:598-601.
- 5 Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT. Asthma and infant diet. *Arch Dis Child* 1983;58:48-51.
- 6 Kajosaari M, Saarinen UM. Prophylaxis of atopic disease by six months' total solid food elimination. Evaluation of 135 exclusively breast-fed infants of atopic families. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:411-4.
- 7 Forsyth JS, Ogston SA, Clark A, et al. Relation between early introduction of solid food to infants and their weight and illnesses during the first two years of life. *BMJ* 1993;306:1572-6.
- 8 Kleinman RE. American Academy of Pediatrics recommendations for complementary feeding. *Pediatrics* 2000;106:1274.
- 9 Filipiak B, Zutavern A, Koletzko S, et al. GINI study. Solid food introduction in relation to eczema: results from a four-year prospective birth cohort study. *J Pediatr* 2007;151:352-8.
- 10 Zutavern A, Brockow I, Schaaf B, et al. LISA Study Group. Timing of solid food introduction in relation to eczema, asthma, allergic rhinitis, and food and inhalant sensitization at the age of 6 years: results from the prospective birth cohort study LISA. *Pediatrics* 2008;121:e44-52.
- 11 Snijders BE, Thijs C, van Ree R, et al. Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics* 2008;122:e115-22.
- 12 de Silva D, Geromi M, Halken S, et al. Primary prevention of food allergy in children and adults: systematic review. *Allergy* 2014;69:581-9.
- 13 de Jong MH, Scharp-Van Der Linden VT, Aalberse R, et al. The effect of brief 617 neonatal exposure to cows' milk on atopic symptoms up to age 5. *Arch Dis Child* 2002;86:365-9.
- 14 de Jong MH, Scharp-van der Linden VTM, Aalberse RC, et al. Randomised controlled trial of brief neonatal exposure to cow's milk on the development of atopy. *Arch Dis Child* 1998;79:126-30.
- 15 Lindfors ATB, Danielsson L, Enocksson E, et al. Allergic symptoms

- up to 4-6 years in children given cow milk neonatally. A prospective study. *Allergy* 1992;47:207-11.
- 16 Koplitz JJ, Osborne NJ, Wake M, et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:807-13.
- 17 Du Toit G, Katz Y, Sasieni P, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:984-91.
- 18 Du Toit G, Graham R, Sayre P, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015;372:803-13.
- 19 Du Toit G, Sayre PH, Roberts G, et al. Effect of avoidance on peanut allergy after early peanut consumption. *N Engl J Med* 2016;374:1435-43.
- 20 Palmer DJ, Metcalf J, Makrides M, et al. Early regular egg exposure in infants with eczema: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:387-92.
- 21 Palmer DJ, Sullivan TR, Gold MS, et al. Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1600-07.
- 22 Bellach J, Schwarz V, Ahrens B, et al. Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1591-9.
- 23 Wei-Liang Tan J, Valerio C, Barnes EH, et al. A randomized trial of egg introduction from 4 months of age in infants at risk for egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1621-8.
- 24 Natsume O, Kabashima S, Nakasato J, et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389:276-86.
- 25 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.
- 26 Grimshaw K, Logan K, O'Donovan S, et al. Modifying the infant's diet to prevent food allergy. *Arch Dis Child* 2017;102:179-86.
- 27 Ierodiakonou D, Garcia-Larsen V, Logan A, et al. Timing of allergenic food introduction to the infant diet and risk of allergic or autoimmune disease. a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1181-92.
- 28 Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014;69:590-601.
- 29 Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008;121:183-91.
- 30 Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy. Infant Feeding Advice and Allergy Prevention in children (position Statement). 2010. [http://www.allergy.org.au/images/stories/aer/infobulletins/2010pdf/ASCIA\\_Infant\\_Feeding\\_Advice\\_2010pdf](http://www.allergy.org.au/images/stories/aer/infobulletins/2010pdf/ASCIA_Infant_Feeding_Advice_2010pdf) (2011).
- 31 Togias A, Cooper SF, Acebal ML, et al. Addendum guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States: report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases-Sponsored Expert Panel. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:166-73.
- 32 Agostoni C, Laicini E. Early exposure to allergens: a new window of opportunity for non-communicable disease prevention in complementary feeding? *Int J Food Sci Nutr* 2014;65:1-2.
- 33 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.
- 34 Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, et al. Breast-feeding protects against celiac disease. *Am J Clin Nutr* 2002;75:914-21.
- 35 Nwaru BI, Takkinen AM, Niemela O, et al. Timing of infant feeding in relation to childhood asthma and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:78-86.



# Microbiota, atopia e *Staphylococcus aureo* nella dermatite atopica: chi è nato prima, l'uovo o la gallina?

Giuseppe Baviera<sup>1</sup>  
Nunzia Maiello<sup>2</sup>  
Elena Galli<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Pediatra Libero Professionista, Roma; <sup>2</sup> Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Seconda Università di Napoli; <sup>3</sup> U.O. Allergologia Pediatrica, Centro Ricerche, Ospedale San Pietro - Fatebenefratelli, Roma

**Parole chiave: dermatite atopica, stafilococco aureo, marcia atopica, sensibilizzazione IgE, immunità innata**

## Abstract

La dermatite atopica (DA) è una patologia infiammatoria cronica della cute altamente pruriginosa che colpisce oltre il 2% dei bambini e il 10% degli adulti. Oltre il 90% dei pazienti con DA sono colonizzati dallo *Staphylococcus aureus* rispetto a solo il 5-30% dei soggetti non atopici. Le citochine Th2 hanno un effetto permissivo sulla invasione microbica e vi è una diminuzione di produzione di peptidi antimicrobici (AMPs) da parte di una cute deficitaria nel suo effetto barriera e nella immunità cellulo-mediata; inoltre la colonizzazione di ceppi di *S. aureo* produttori di superantigeni correla con i livelli di IL-4. Oltre il 50-60% dei ceppi di *S. aureo* trovati in pazienti con DA è produttore di tossine e la colonizzazione, l'infezione e la produzione di tossine e superantigeni viene ritenuta, almeno in parte, in causa nella patogenesi della DA. Lo *S. aureo* distrugge meccanicamente l'integrità della cute attraverso l'attività proteasica ed ha inoltre la capacità di internalizzarsi nei cheratinociti in cui attiva la cascata dell'inflammosoma e induce apoptosi. Alcuni pazienti con DA producono specifiche IgE dirette contro i superantigeni stafilococcici in una quantità che correla con la severità della manifestazione cutanea. Anche IL-4 e IL-13 incrementano, attraverso la STAT6, la morte dei cheratinociti indotta dalla  $\alpha$ -tossina stafilococcica. I superantigeni stafilococcici enterotossina-B e *toxic-shock-syndrome toxin 1* favoriscono la produzione di IL-31 che è capace di ridurre l'espressione di filaggrina, mediare l'escrezione di citochine pro-infiammatorie, indurre IgE tossino-specifiche, attivare i basofili. L'abilità dello *S. aureo* di colonizzare la cute affetta da DA e di attivare e mantenere un ambiente Th2 permettendo, attraverso la distruzione delle *tight junctions*, l'esposizione agli allergeni e determinando così la sensibilizzazione allergica, ne fa uno, se non l'unico, dei protagonisti della "marcia atopica".

## Introduzione

La dermatite atopica (DA) è una patologia infiammatoria cronica della cute altamente pruriginosa che colpisce oltre il 25% dei bambini e circa il 10% degli adulti ed è associata a una significativa morbidità con un notevole impatto di tipo fisico, psicologico, economico e sulla qualità della vita. Il suo esordio è prevalente nell'infanzia difatti circa il 60% dei pazienti sviluppa la malattia prima dell'età di 1 anno e la sua prevalenza è aumentata notevolmente durante le ultime tre decadi<sup>1</sup>. In alcuni pazienti, l'insorgenza precoce della DA è la prima manifestazione clinica di una patologia allergica che si evolve poi nella cosiddetta "marcia atopica" (la successiva comparsa di allergia alimentare, rinite e asma), anche se lavori recenti suggeriscono che solo una piccola percentuale di bambini (circa il 7%) segue un percorso simile a quello della marcia atopica<sup>2</sup>. Inoltre, circa il 20% dei pazienti non presentano evidenze di sensibilizzazione

## Corrispondenza

Giuseppe Baviera  
E-mail: baviera.g49@gmail.com

di tipo IgE, il che suggerisce un grado di eterogeneità all'interno della popolazione in esame. La DA è una malattia complessa dal punto di vista immunologico basata su una varietà di tratti genetici che determinano suscettibilità nei confronti di fattori ambientali. È caratterizzata da una ridotta funzione di barriera cutanea, attivazione di cellule T, sia ematiche che intracutanee, e maggiore suscettibilità a infezioni cutanee sia batteriche che virali. In circa il 30% di pazienti con DA sono state identificate mutazioni in filaggrina (FLG) e nelle proteine di barriera cutanea. Esse costituiscono attualmente il fattore di rischio conosciuto più strettamente legato alla DA e sono associate a un esordio precoce, a un decorso clinico più severo e a una maggior prevalenza di sensibilizzazione IgE. I livelli di filaggrina sono determinati dal genotipo ma l'espressione viene anche downregolata dalle citochine Th2 e la proteolisi della FLG è accelerata dopo l'esposizione sia a bassa umidità ambientale che agli irritanti cutanei<sup>3</sup>. Inoltre i livelli di FLG e dei suoi prodotti di degradazione sono influenzati non solo dal genotipo individuale, ma anche dal grado di infiammazione e dalla presenza di *stressors* esogeni. Una caratterizzazione dettagliata della infiammazione nella DA ha rilevato un milieu citochinico cutaneo bifasico con un iniziale richiamo di cellule Th2 produttori IL-4 seguite da un fenotipo misto nella fase cronica. L'alterazione della barriera cutanea contribuisce inoltre alla polarizzazione di tipo Th2 e la citochina IL-4 riduce ulteriormente la barriera cutanea venendosi a formare così una sorta di circolo vizioso. Inoltre la IL-4 sopprime la produzione di peptidi antimicrobici e la funzione immune cutanea permettendo ai microbi presenti di espandersi e persistere. Oltre il 90% dei pazienti con DA sono colonizzati dallo *Staphylococcus aureus* (*S. aureo*) rispetto a solo il 5-30% dei soggetti sani<sup>4</sup>. Lo *S. aureo* viene di solito ritrovato con una densità di  $10^5$  CFU/cm<sup>2</sup> sulle lesioni dermatitiche ma può raggiungere concentrazioni di oltre  $10^7$  CFU/cm<sup>2</sup>, densità che è 1000 volte più alta rispetto alla cute non lesionata. Oltre ad una maggiore frequenza di colonizzazione, oltre il 50-60% degli *S. aureo* trovato nei pazienti con DA è produttore di tossine. La colonizzazione, l'infezione e la produzione di tossine e superantigeni da parte dello Stafilococco sono ritenuti, almeno in parte, i fattori guida nella patogenesi della DA. In un modello murino di infiammazione cutanea si è riscontrato che la severità della DA correla con la densità della colonizzazione microbica, con la

quantità di *S. aureo* produttori superantigeni e che tali superantigeni aumentano l'infiammazione cutanea allergene-indotta<sup>5</sup>. Alcuni pazienti con DA producono anticorpi IgE diretti contro i superantigeni presenti sulla loro pelle e la presenza di queste IgE correla con la severità della malattia. I superantigeni stafilococcici sono quindi implicati nella patogenesi della DA poiché inducono infiammazione cutanea<sup>6</sup> e in maniera diretta la proliferazione delle cellule T.

---

### **Staphylococcus aureo: l'approfitatore**

Lo *S. aureo* è un importante patogeno umano che causa una varietà di infezioni che vanno da infezioni localizzate della cute e dei tessuti molli (SSTIs) a severe fasciti necrotizzanti, a infezioni disseminate con rischio di vita. L'abilità dello *S. aureo* di provocare queste diverse manifestazioni cliniche è attribuita alla produzione di numerose esotossine. Un importante meccanismo per la sua colonizzazione è l'aderenza a componenti superficiali dell'epitelio nasale o dei cheratinociti quali il fibrinogeno, la fibronectina e le citocheratine. Lo *S. aureo* utilizza i componenti della superficie microbica quali le proteine A e B leganti il fibrinogeno, i determinanti di superficie regolati dal ferro e l'acido teicoico per legarsi alla matrice adesiva delle molecole<sup>7,8</sup>. È da notare che valori di pH tra 7 e 8 che si riscontrano normalmente nella cute lesionata della DA (rispetto ai valori di 4,2-5,6 della cute sana) tendono a facilitare il processo di adesione; inoltre l'espressione della fibronectina è regolata dall'IL-4 la citochina Th2-inducente che è presente in alte concentrazione nei soggetti con DA.

Lo *S. aureo* è di solito considerato come un microrganismo extracellulare ma ormai vi è un'ampia evidenza che può essere internalizzato da una grande varietà di cellule in una modalità dipendente dalla espressione di proteine leganti la fibronectina. Tuttavia sono stati descritti nei cheratinociti umani meccanismi di invasione non dipendenti da questo meccanismo<sup>9</sup>. Una volta internalizzato, lo *S. aureo* intracellulare riesce ad fuggire dall'endosoma e induce l'apoptosi delle cellule epiteliali. La Leucocidina Pantone-Valentine (PLV) è una tossina formante pori composta da due componenti (LukS-PV e LukF-PV) ed ha come cellule target i neutrofili

ed è anche un utile marker per individuare quei ceppi di *S. aureo* con la potenzialità di causare infezioni più severe. La PLV determina severe SSTIs esercitando un effetto tossico sui cheratinociti dell'ospite ed inoltre permette ai batteri di uscire dagli endosomi e moltiplicarsi. Difatti i ceppi di *S. aureo* meticillino-resistenti (CA-MRSA) produttori di PLV vengono fagocitati dai cheratinociti e inglobati all'intero degli endosomi prima che la PLV, rilasciata dagli CA-MRSA, sia capace di distruggere la membrana endosomica e facilitare il passaggio dei batteri nel citoplasma dove hanno la possibilità di replicarsi<sup>10</sup>. Questo processo stimola l'induzione della cascata apoptotica seguita dal rilascio di citochine infiammatorie, richiamo di leucociti e ulteriore danno cellulare. Lo *S. aureo* internalizzato dai cheratinociti può anche essere riconosciuto dai recettori NOD e attivare la cascata dell'inflammasoma con coinvolgimento dei Th1 e dei Th17 che incrementano l'infiammazione locale; processo importante nelle forme acute di DA. Recenti ricerche hanno evidenziato che lo *S. aureo* secerne vescicole extracellulari (EVs) e una  $\alpha$ -tossina solubile. Le EVs sono strutture vescicolari sferiche del diametro di 20-200 nm contenenti circa 90 proteine, DNA, RNA e tossine. Mostrano una potente immunogenicità e sono correlate alla patogenesi della DA. Soprattutto la  $\alpha$ -emolisina è correlata con lo sviluppo e la progressione della DA perché la sua produzione è significativamente più alta da parte dei ceppi di *S. aureo* presente sulla cute dei pazienti con DA severa rispetto a quella prodotta da ceppi presenti sulla cute dei soggetti con DA lieve o moderata<sup>11</sup>. L' $\alpha$ -emolisina associata alle EVs induce necrosi cellulare in quanto le EVs trasportano la tossina all'interno dei cheratinociti mentre l'emolisina solubile induce la morte dei cheratinociti per via apoptotica. Sempre la  $\alpha$ -emolisina associata alle EVs induce nei cheratinociti la produzione di IL-1 $\beta$  e IL-6, infiltrazione di cellule infiammatorie nel derma (in particolare eosinofili), distruzione della barriera cutanea a causa della morte dei cheratinociti e conseguentemente si determina un incremento di penetrazione di allergeni ad alto peso molecolare. Inoltre la forma associata alle EVs induce infiammazione eosinofila e ispessimento cutaneo mentre la forma solubile induce solo ispessimento cutaneo.

Le tossine stafilococciche sono enzimi che ledono la cute portando a una attivazione e proliferazione dei cheratinociti che producono e rilasciano IL-18. Questa

citochina induce le cellule Th1 a produrre e secernere IFN- $\gamma$  e IL-13. L'IL-18 sembra anche coinvolta nella patogenesi della DA perché i suoi livelli serici in pazienti con DA correlano significativamente con gli scores delle lesioni cutanee. Inoltre un incremento di produzione di IL-18 da parte delle cellule epidermiche è stato osservato in modelli murini di DA dopo l'applicazione topica sequenziale di derivati di *S. aureo* e la produzione di moduline fenolo-solubili da parte dello *S. aureo* è necessario e sufficiente per stimolare il rilascio di IL-18 da parte dei cheratinociti<sup>12</sup>. L'applicazione cutanea di EVs stafilococciche induce una infiammazione cutanea caratterizzata da infiltrazione di mastcellule (MCs) ed eosinofili. Questa risposta infiammatoria è associata ad un incremento di produzione da parte della cute non solo di citochine di tipo Th1/Th17 ma soprattutto di tipo Th2. Fibroblasti, cellule muscolari lisce e MCs hanno tutte la potenzialità di produrre TSLP (*Thymic Stromal Lymphopoietin*) e la stimolazione *in vitro* dei fibroblasti con le EVs stafilococciche incrementa la secrezione di citochine di tipo Th2 quali la MIP1- $\alpha$ , la IL-6, l'eotassina e la TSLP la quale ha inoltre la capacità di attivare le cellule dendritiche mieloidi per creare un microambiente Th2-permissivo. Queste potenzialità riscontrate *in vitro* dimostrano che l'infiammazione di tipo Th-2 indotta dalle EVs stafilococciche è mediata dalla produzione locale di citochine di tipo Th2 da parte dei fibroblasti del derma e che queste EVs possono essere un nuovo target diagnostico e terapeutico per il controllo della DA. Inoltre il superantigene stafilococcico enterotossina B (SEB) e la toxic shock syndrome toxin 1 promuovono la produzione di IL-31 da parte dei linfociti di pazienti con DA e sappiamo che l'IL-31 riduce l'espressione della FLG, media l'escrezione di citochine proinfiammatorie e induce l'attivazione dei basofili e la produzione di IgE tossino-specifiche<sup>13</sup>.

---

## Meccanismi di difesa cutanei e ambiente Th2

La cute è in diretto contatto con l'ambiente esterno ed è quindi continuamente esposta ad una ampia varietà di microrganismi. La sua superficie non è piatta ma la presenza di circa cinque milioni di appendici e nicchie come i follicoli piliferi e i dotti ghiandolari, ne incrementano di ben 10 volte la superficie che oggi viene ricalco-

lata in ben 25 mq<sup>14</sup>. Già al momento della nascita la colonizzazione batterica dei follicoli piliferi in via di sviluppo è fondamentale per la migrazione e lo stanziamento di cellule Treg nella cute creando così un ambiente "tollerogeno"<sup>15</sup>. La presenza di microrganismi commensali sulla superficie cutanea che occupano nicchie ecologiche adeguate alla loro crescita in combinazione con la bassa temperatura superficiale e il basso pH, crea un ambiente che non favorisce la crescita di batteri patogeni. Per far fronte a questa ampia esposizione microbica, l'epidermide produce un ampio arsenale di proteine antimicrobiche (AMPs) (Box 1) che uccidono direttamente o inibiscono la crescita di microrganismi patogeni. Le più abbondanti AMPs prodotte dai cheratinociti sono le  $\beta$ -defensine (HBD-1, HBD-2 e HBD-3), la catelicidina LL-37 e la AMP ribonucleasi 7. La componente acquosa e lipidica della superficie cutanea si combina quindi con gli AMPs prodotti dai cheratinociti per incrementare le funzioni protettive e di barriera della cute. Questo strato acquoso/lipidico esplica una funzio-

ne che è simile a quella del muco intestinale intrappolando gli AMPs a livello della superficie cutanea<sup>16</sup>. Le cellule residenti di derivazione midollare presenti nel derma, quali i MCs e le cellule di Langerhans, provvedono ad un ulteriore incremento degli AMPs dopo un insulto cutaneo o negli stadi precoci di una infezione. Diversi AMPs sono coinvolti in questa opera di difesa: HBD-1, HBD-2, HBD-3, HBD-4, catelicidina, dermicidina, ribonucleasi 7, psoriasina, lattoferrina, lisozima, elafina, secretory leukocyte protease inhibitor,  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone, catestatina e calprotectina. L'inibizione dell'espressione degli AMPs nella DA sembra essere parzialmente dovuta alla eccessiva produzione delle citochine di tipo Th2, IL-4 e IL-13, che a loro volta inducono l'espressione di SOCS1 e SOCS3 attraverso STAT6. Inoltre le citochine Th2 inibiscono la produzione dei corpi lamellari, organelli critici per la formazione della barriera epidermica, che si formano durante la differenziazione dei cheratinociti. I corpi lamellari sono inoltre implicati nel trasporto della sfingomielinasi acida, un enzima che scinde la sfingomielina, recettore dell' $\alpha$ -tossina stafilococcica. La diminuzione dei corpi lamellari può quindi comportare una riduzione della sfingomielinasi acida superficiale così come un ridotto livello di ceramidi. L' $\alpha$ -tossina stafilococcica è una delle più importanti e distruttive tossine citolitiche formante pori e richiede che l'ospite esprima sulla sua superficie la sfingomielina. L' $\alpha$ -tossina riconosce specificamente il gruppo fosfolina della sfingomielina e dopo il legame con esso, eptamerizza e risulta irreversibilmente inserita nella membrana cellulare. Un ambiente citochinico Th2 rende le cellule più responsive a una morte cellulare indotta dall' $\alpha$ -tossina quindi un incremento della morte cellulare nella DA correla con una aumentata esposizione ad un ambiente citochinico di tipo Th2. La capacità della sfingomielinasi o della fosfolina esogena di annullare la tossicità dell' $\alpha$ -tossina non solo conferma il meccanismo ma pone le basi razionali per future potenzialità terapeutiche. Anche la FLG gioca un ruolo importante nel proteggere le cellule mediando la secrezione della sfingomielinasi. La sfingomielinasi è l'enzima principale responsabile della produzione dei ceramidi e sono stati riscontrati livelli diminuiti di questo enzima nella cute atopica. Inoltre la sfingomielinasi è un enzima che riduce il numero dei siti leganti  $\alpha$ -tossina sulla superficie dei cheratinociti e la deficienza di FLG implica una deficitaria attività sfingomielinasica e un incremento della citotossicità  $\alpha$ -tossina mediata dei cheratinociti. An-

**Box 1. Peptidi Antimicrobici Naturali (AMPs) cutanei.**

Epidermide	<i>S. epidermidis</i>	Epidermina Epilancina K7 Pep5 PSMs
	Costitutive	hBD1 RNasi7
	Downregolate nella DA	Catelicidina hBD3 hBD2
	Upregolate in infiammazione e infezione	Calprotectina hBD2 hBD3 S100A8/9 Psoriasina
Derma	Immunociti	Catelicidina $\alpha$ -defensine Lattoferrina Granulolisina Elafina Perforina Elastasi
	Ghiandole sebacee	Istone H4 Lisozima Catelicidina $\beta$ -defensine 1-4
	Ghiandole sudoripare	Dermicidina Catelicidina $\beta$ -defensine

che IL-4 e IL-13 possono inibire l'espressione di FLG pertanto si può immaginare un feedback positivo in cui le citochine Th2 non solo determinano un ambiente permissivo per lo sviluppo dello *S. aureo* ma esaltano anche gli effetti dei suoi derivati. Tra questi la  $\delta$ -tossina è un potente induttore della degranolazione delle MCs e promuove l'infiammazione locale con il rilascio di mediatori proinfiammatori dall'attivazione stessa delle MCs. In aggiunta, le IgE incrementano la degranolazione delle MCs indotta dalla  $\delta$ -tossina in assenza di antigene e ceppi di *S. aureo* isolati da soggetti con DA producono alti livelli di  $\delta$ -tossina. I superantigeni stafilococchi possono aggravare la DA agendo come un nuovo gruppo di allergeni visto che IgE specifiche verso le enterotossine stafilococciche A e B (SEA e SEB) possono essere riscontrate nei sieri del 57% dei soggetti con DA molti dei quali sono stati identificati come portatori di ceppi produttori di tossine di *S. aureo*. La presenza di anticorpi IgE verso la SEB è associata in soggetti adulti con lesioni cutanee più severe quantificate attraverso lo SCORAD. Pertanto le esotossine stafilococciche, in particolare la SEB, possono accentuare le lesioni cutanee della DA non solo quali superantigeni ma anche agendo come un nuovo gruppo di allergeni<sup>17</sup>. Nel sangue di pazienti con asma e rinite allergica sono stati osservati livelli significativamente alti di eosinofili e IgE nei confronti di allergeni ambientali e in essi si riscontrano anche livelli di IgE totali più elevate in quei soggetti con livelli sierici di IgE specifici nei confronti dei superantigeni stafilococchi. Inoltre l'infiammazione eosinofila e la produzione di IgE nei confronti degli allergeni ambientali è maggiore in pazienti con una risposta IgE verso più di due superantigeni stafilococchi. Questi dati suggeriscono che le IgE specifiche verso i superantigeni stafilococchi possano essere un fattore di rischio per lo sviluppo dell'infiammazione eosinofila e lo sviluppo di una risposta IgE-mediata nei confronti degli allergeni ambientali. È stato dimostrato infatti che la sensibilizzazione nei confronti delle enterotossine stafilococciche è significativamente associata con la polisensibilizzazione nei confronti di antigeni alimentari e inalanti mentre non vi è alcuna sensibilizzazione nei confronti di soggetti portatori di *S. aureo* non produttore tossine<sup>18</sup>. Ceppi di *S. aureo* prelevati da pazienti con DA steroido-resistente hanno dimostrato la capacità di produrre un gran numero di differenti tipi di superantigeni per organismo. Ciascun superantigene è capace di attivare solo un subset di cellule T esprimenti particolari regioni V $\beta$

del recettore. L'effetto finale dei ceppi di *S. aureo* che producono un gran numero e tipi di superantigeni è che vengono reclutate una grande quantità di cellule T che producono citochine proinfiammatorie e di indurre un ampio spettro di cellule T che non rispondono agli effetti immunosoppressivi dei corticosteroidi. Questo processo può così contribuire alla steroidoresistenza di alcuni pazienti con DA<sup>19</sup>. Lo *S. aureo* produce diverse molecole che possono stimolare le cellule indipendentemente dalle IgE, quali il peptidoglicano e le lipoproteine. Il sistema immune innato riconosce le lipoproteine batteriche attraverso il TLR-2 che forma un eterodimero sia con il TLR-6 che con il TLR-1 per il riconoscimento specifico rispettivamente delle lipoproteine/lipopeptidi diacilati o triacilati. I ligandi degli eterodimeri TLR-2/TLR-6 derivati dallo *S. aureo* possono indurre l'espressione di TSLP, la principale molecola per lo switch verso le risposte Th2, nei cheratinociti inducendo la sensibilizzazione verso antigeni ambientali o verso allergeni *S. aureo*-derivati con una recrudescenza della DA. Inoltre la TSLP induce le NkTc a secernere IL-4, IL-13 e IFN- $\gamma$  quando co-coltivate con le cellule dendritiche. Quindi la TSLP rappresenta un fattore critico che collega le risposte innate nell'interfaccia corpo-ambiente con le risposte immuno-allergiche di tipo Th2.

Un nuovo protagonista si sta affacciando alla ribalta dei meccanismi di difesa cutanei; si tratta delle cellule linfoidi innate (ILC)<sup>20,21</sup>. Dei tre tipi finora scoperti, le ILC di tipo 2 rappresentano il 25-40% delle ILC presenti sulla cute sana. Le ILC2 sono una fonte innata di citochine di tipo 2 come IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 e possono indurre eosinofilia e mastocitosi. Possono essere attivate da citochine quali IL-25, IL-33 e TSLP<sup>22</sup> (Fig. 1). Nei soggetti con dermatite atopica è stata riscontrata una elevata presenza di ILC2 e la loro attivazione cronica, quale si può avere dalle tossine prodotte dallo *S. aureo*, può contribuire in larga parte alla espressione di citochine proinfiammatorie associate a un incremento di risposte di tipo Th2 agli allergeni ambientali.

## Conclusioni

Da quanto detto finora si può comprendere come lo *S. aureo* non sia solo un colonizzatore di una cute alterata che ne permette la permanenza grazie a fattori genetici o immunologici locali, ma è anche capace

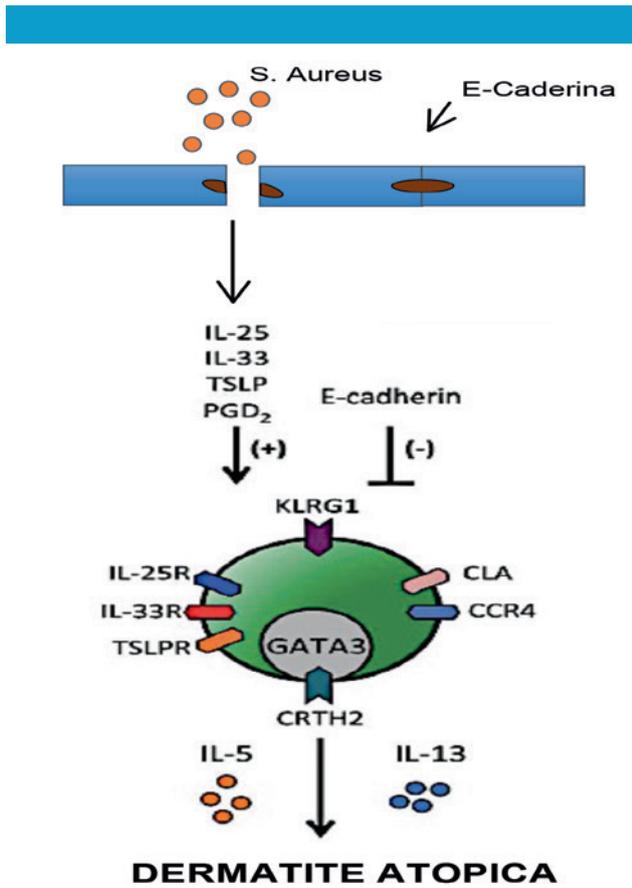


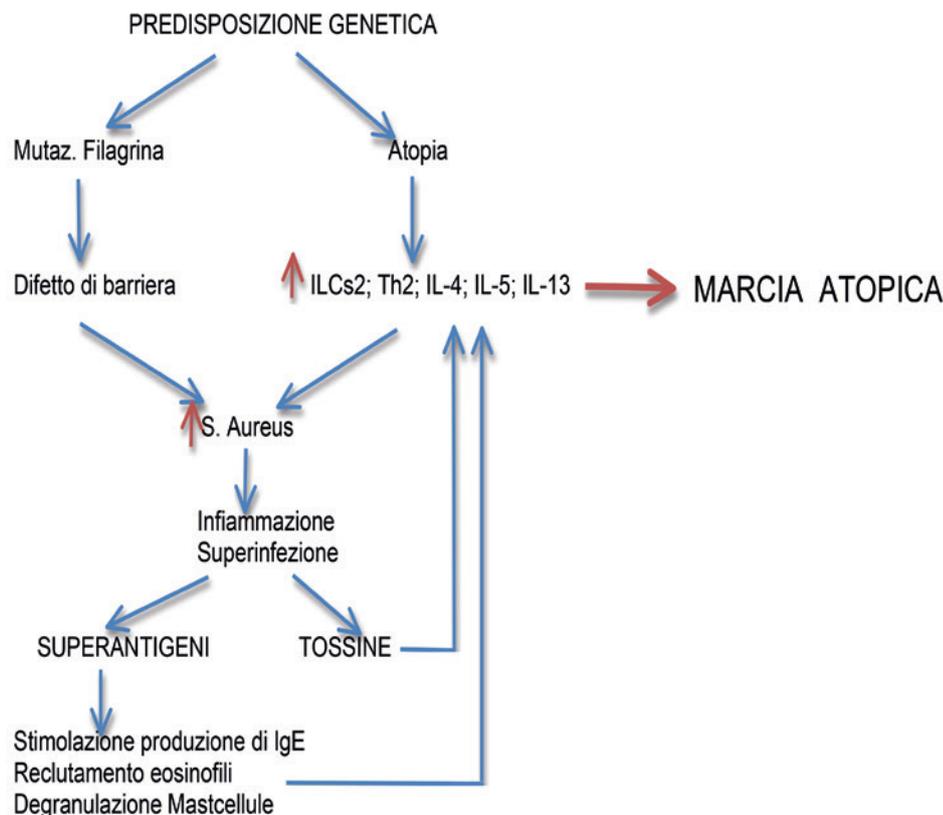
Figura 1. Rapporti tra *S. aureo* e ILC-2 cutanee.

di indurre e mantenere un ambiente favorevole alla sua sopravvivenza grazie alla interazione con il si-

stema immune cutaneo mantenendo ad esempio un basso livello di AMPs e creando un ecosistema quasi libero da batteri che potrebbero interferire con la sua crescita come lo *S. epidermidis*<sup>23</sup>. Si è visto infatti che una precoce colonizzazione cutanea a 2 mesi di vita con stafilococchi commensali quali l'*epidermidis*, potrebbe modulare l'immunità cutanea e portare ad un minor rischio di DA a 1 anno<sup>24</sup>. Inoltre, la sua capacità di formare biofilm specialmente a livello dei dotti eccrini per la presenza locale di acqua e sali, rende l'eradicazione dello *S. aureo* dalla cute estremamente difficile. Tuttavia questa è una condizione necessaria per spezzare il circolo vizioso infezione-infiammazione-persistenza e migliorare l'ambiente Th2 che può condurre alla sensibilizzazione allergica. Considerando la scarsa azione della terapia antibiotica sistemica, vista la presenza di ceppi MRSA, bisogna ricorrere a nuove strategie terapeutiche, in aggiunta alla costante applicazione di creme barriera, capaci di mantenere il più possibile una ridotta carica batterica cutanea quali l'utilizzo di antibiotici topici o l'uso regolare di bagni di candeggina. Questi ultimi hanno la capacità di inibire reversibilmente nei cheratinociti umani, l'espressione di CCL2 e della superossidodismutasi 2, due geni NFκB dipendenti. Il problema è che nonostante tutto, la cute viene rapidamente ricolonizzata dallo *S. aureo*, l' approfittatore, che innesca di nuovo i meccanismi immunologici di tipo Th2 così che diventa ad oggi ancora difficile stabilire chi, nel determinismo di una espressività allergica, sia nato prima: l'ambiente cutaneo atopico o lo *S. aureo*? (Fig. 2).

### Bibliografia

- 1 Draaisma E, Garcia-Marcos L, Mallol J, et al. A multinational study to compare prevalence of atopic dermatitis in the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:359-66.
- 2 Belgrave DC, Granell R, Simpson A, et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med* 2014;11:e1001748.
- 3 Angelova-Fischer I, Dapic I, Hoek AK, et al. Skin barrier integrity and natural moisturising factor levels after cumulative dermal exposure to alkaline agents in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2014;94:640-4.
- 4 Park HY, Kim CR, Huh IS, et al. *Staphylococcus aureo* colonization in acute and chronic skin lesions of patients with atopic dermatitis *Ann Dermatol* 2013;25:410-6.
- 5 Savinko T, Lauerma A, Lehtimäki S, et al. Topical superantigen exposure induces epidermal accumulation of CD8+ T cells, a mixed Th1/Th2-type dermatitis and vigorous production of IgE antibodies in the murine model of atopic dermatitis. *J Immunol* 2005;175:8320-6.
- 6 Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, et al. *Staphylococcus aureo* δ-toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature* 2013;503:397-401.
- 7 Burian M, Rautenberg M, Kohler T, et al. Temporal expression of adhesion factors and activity of global regulators during establishment of *Staphylococcus aureo* nasal colonization. *J Infect Dis* 2010;201:1414-21.
- 8 Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M, et al. Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of *Staphylococcus aureo* to atopic skin. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:269-74.
- 9 Kintarak S, Whawell SA, Speight PM, et al. Internalization of *Staphylococcus aureo* by human keratinocytes. *Infect Immun* 2004;72:5668-75.



**Figura 2.** Stafilococco aureo, genetica, ambiente e attivazione della “marcia atopica”.

- <sup>10</sup> Chi CY, Lin CC, Liao IC, et al. Pantone-Valentine leukocidin facilitates the escape of *Staphylococcus aureus* from human keratinocyte endosomes and induces apoptosis. *J Infect Dis* 2014;209:224-35.
- <sup>11</sup> Hong SW, Choi EB, Min TK, et al. An important role of  $\alpha$ -hemolysin in extracellular vesicles on the development of atopic dermatitis induced by *Staphylococcus aureus*. *PLoS One* 2014;9:e100499.
- <sup>12</sup> Syed AK, Reed TJ, Clark KL, et al. *Staphylococcus aureus* phenol-soluble modulins stimulate the release of proinflammatory cytokines from keratinocytes and are required for induction of skin inflammation. *Infect Immun* 2015;83:3428-37.
- <sup>13</sup> Kasraie S. Interleukin (IL)-31 induces pro-inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages following stimulation with staphylococcal exotoxins. *Allergy* 2010;65:712-21.
- <sup>14</sup> Gallo RL. Human skin is the largest epithelial surface for interaction with microbes. *J Invest Dermatol* 2017;137:1213-4.
- <sup>15</sup> Scharschmidt TC. Commensal microbes and hair follicle morphogenesis coordinately drive Treg migration into neonatal skin. *Cell Host Microbe* 2017;21:1-11.
- <sup>16</sup> Gallo RL, Hooper LV. Epithelial antimicrobial defence of the skin and intestine. *Nat Rev Immunol* 2012;12:503-16.
- <sup>17</sup> Breuer K. Severe atopic dermatitis is associated with sensitization to staphylococcal enterotoxin B (SEB). *Allergy* 2000;55:551-5.
- <sup>18</sup> Sørensen M. *Staphylococcus aureus* enterotoxin-sensitization is associated with allergic poly-sensitization and allergic multimorbidity in adolescents. *Allergy* 2017 Apr 5. doi: 10.1111/all.13175. [Epub ahead of print].
- <sup>19</sup> Schlievert PM. Superantigen Profile of *Staphylococcus aureus* Isolates from Patients with Steroid-Resistant Atopic Dermatitis. *Clin Infect Dis* 2008;46:1562-7.
- <sup>20</sup> Bonefeld CM, Geisler C. The role of innate lymphoid cells in healthy and inflamed skin. *Immunol Lett* 2016;179:25-8.
- <sup>21</sup> Yang J. Establishment and function of tissue-resident innate lymphoid cells in the skin. *Protein Cell* 2017;8:489-500.
- <sup>22</sup> Imai Y. Skin-specific expression of IL-33 activates group 2 innate lymphoid cells and elicits atopic dermatitis-like inflammation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:13921-6.
- <sup>23</sup> Baviera G, Leoni MC, Capra L, et al. Microbiota in healthy skin and in atopic eczema. *Biomed Res Int* 2014;2014:436921.
- <sup>24</sup> Kennedy EA. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. *JACI* 2017;139:166-72.

## Domande frequenti in Immuno-Allergologia: le Commissioni rispondono

a cura di Iride Dello Iacono

La rubrica raccoglie le domande di immuno-allergologia più frequentemente formulate da parte dei medici. Le FAQ (*Frequently Asked Questions*) vengono inizialmente presentate sotto forma di quiz a risposta multipla per allenarci a scegliere quella giusta.

Quindi, voltando pagina, le Commissioni SIAIP competenti forniscono la risposta esatta allo specifico quesito ed una sintetica giustificazione basata sulle evidenze.

### 1) Quali sono i più comuni effetti collaterali della vaccinazione MPR?

- a) Febbre, lieve rash cutaneo e linfadenopatie laterocervicali.
- b) Convulsioni.
- c) Artralgie.
- d) Reazioni allergiche severe.

### 2) Quali vaccini contengono tra gli ingredienti proteine dell'uovo?

- a) Esavalente.
- b) MPR ed antiinfluenzale.
- c) Anti-meningococcico.
- d) Anti-pneumococcico.

### 3) MPR ed antiinfluenzale sono controindicati negli allergici all'uovo?

- a) Sempre.
- b) Solo se sono anche allergici alle proteine del latte.
- c) È una falsa controindicazione ma devono essere sempre fatti in ambiente protetto.
- d) È una falsa controindicazione. Sono controindicati solo se ci sono state reazioni gravi (anafilassi) alla prima dose o a componenti del vaccino.

### 4) Quali vaccini sono raccomandati di routine nelle donne in gravidanza?

- a) Antiinfluenzale, Difterite-Tetano-Pertosse.
- b) MPR, anti-HPV, anti varicella ed herpes zoster.
- c) Anti meningococcico, pneumococcico e MPR.
- d) Nessuno.

**5) Perché alcuni vaccini contengono tra gli additivi anche antibiotici come la neomicina?**

- a) Per prevenire la contaminazione batterica durante le procedure di processazione del vaccino.
- b) Per ridurre il rischio di reazioni allergiche.
- c) I vaccini non contengono antibiotici come la neomicina.
- d) Nessuna di queste.

**6) Quali sono le vaccinazioni raccomandate per gli operatori sanitari?**

- a) Anti epatite B.
- b) Antiinfluenzale.
- c) Anti MPR.
- d) Tutte le precedenti.

**7) Quali vaccinazioni sono raccomandate nei pazienti splenectomizzati?**

- a) Anti-haemophilus.
- b) Anti-meningococco.
- c) Anti-pneumococco.
- d) Tutte le precedenti.

**8) Il vaccino antiinfluenzale è raccomandato:**

- a) Nei bambini di età superiore ai 6 mesi, ragazzi e adulti fino a 65 anni affetti da patologie che aumentano il rischio di complicanze da influenza quali ad esempio malattie respiratorie croniche, cardiopatie congenite, diabete.
- b) Donne che all'inizio della stagione endemica siano al 2°-3° trimestre di gravidanza.
- c) Personale sanitario.
- d) In tutte queste categorie.



a cura della Commissione Diagnostica della SIAIP

Lucia Diaferio<sup>1</sup>, Davide Caimmi<sup>2,3</sup>, Stefania Arasi<sup>4,5</sup>, Simona Barni<sup>6</sup>,  
Pasquale Comberiatì<sup>7</sup>, Carla Mastrorilli<sup>8</sup>, Umberto Pelosi<sup>9</sup>, Francesco Paravati<sup>10</sup>

<sup>1</sup> UOC Pediatria "B. Trambusti", Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Ospedale Giovanni XXIII, Università degli Studi di Bari; <sup>2</sup> Unità di Allergologia, Ospedale Universitario di Montpellier (Francia) <sup>3</sup> Sorbonnes Universités, UPMC Paris 06, UMR-S 1136, IPLESP, Equipe EPAR, F-75013 Paris, France; <sup>4</sup> Unità di Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Messina; <sup>5</sup> Allergologia Molecolare ed Immuno-modulazione, Dipartimento di Pneumologia Pediatrica ed Immunologia, Università Charité, Berlino, (Germania); <sup>6</sup> SODc Allergologia, Azienda Ospedaliera Universitaria A. Meyer, Firenze; <sup>7</sup> Clinica Pediatrica, Università di Verona; <sup>8</sup> Centro di Allergologia e Immunologia Clinica, Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma; <sup>9</sup> Unità Pediatrica, Ospedale Santa Barbara, Iglesias; <sup>10</sup> UOC Pediatria Ospedale San Giovanni di Dio, Crotone

# ALLERGIA ALLA MELA: approccio diagnostico

## Quando la mela non leva il medico di turno

### Epidemiologia: da Eva a Newton

Tassonomicamente appartenente alla famiglia botanica delle *Rosaceae*, la mela (*Malus Domestica*) è uno dei frutti più conosciuti e diffusi al mondo. Ricca di significati simbolici tramandati da storia, miti e leggende (dal frutto proibito di Eva alle geniali intuizioni di Newton), la mela rimane protagonista indiscussa dell'alimentazione umana. Introdotta sin dai primi mesi di vita nell'alimentazione complementare, è uno dei frutti più consumati in tutte le fasce d'età.

È difficile determinare la prevalenza di allergia alla frutta data la scarsità di procedure diagnostiche standardizzate. Nei report dell'*European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS), nel 2010 primeggiava la pesca quale frutto associato a sensibilizzazione (valutata come presenza di IgE specifiche). A seguire la mela che, dai dati relativi al 2014, ha registrato un aumento della prevalenza di sensibilizzazione nella popolazione generale, passando dal 4,2% al 6,5%<sup>1,2</sup>.

### Molecole allergeniche: malus minore e maggiore

Responsabili dell'associazione tra sensibilizzazione primaria ad un allergene pollinico e successiva reazione allergica dopo ingestione di frutti sono i panallergeni. Quelli della mela, imputabili di reazioni di grado e severità variabili, appartengono a diverse famiglie:

- Mal d 1 è una PR-10 (Pathogenesis-Related Proteins di classe 10);
- Mal d 2 è una PR-5 (Pathogenesis-Related Proteins di classe 5), cioè una *Thaumatin-like protein*;
- Mal d 3 è una *non specific Lipid Transfer Protein* o nsLTP;
- Mal d 4 è una *profilina*.

Alcuni di questi panallergeni (nsLTP), stabili al calore e alla proteolisi gastrica, sono responsabili di sintomi sistemici, mentre altri (PR-10 e profiline) sono in grado di indurre sintomi secondari ad una primitiva sensibilizzazione ad alcuni tipi di pollini per la condivisione di una sequenza aminoacidica simile. Le nsLTPs sono concentrate principalmente nella buccia e polpa sottostante e pertanto il rischio di esposizione si riduce rimuovendola. Le PR-10, proteine relativamente labili al calore e alla digestione acida gastrica (pH), sono invece distribuite sia nella polpa che nella buccia.

Nel centro-nord Europa l'allergia ai frutti delle *Rosaceae* (particolarmente la mela) è principalmente causata dalla cross reazione con il polline della betulla<sup>3</sup> mentre nell'area mediterranea l'allergia alle *Rosaceae* (specie la pesca) è correlata alla sensibilizzazione alla LTP.2 L'allergene maggiore del polline di betulla (Bet v 1) e i suoi omologhi (Bet v 1-Related Proteins), presenti in altri pollini e alimenti vegetali, fanno parte della famiglia delle PR-10<sup>4</sup>. Uno studio condotto su soggetti Bet v 1 positivi ha riscontrato che il 99% dei pazienti cross-reagiva con Mal d 1<sup>5</sup>. Gli omologhi di Bet v 1 possono indurre principalmente sintomi lievi localizzati al cavo orale (SOA, Sindrome Orale Allergica). La ricerca di IgE specifiche per Bet v 1 e i suoi omologhi è utile anche dove la betulla non sia presente per ragioni climatiche, considerata la presenza di altre *Fagales* (nocciolo, faggio, castagno, quercia, carpino). In generale nei soggetti allergici alla betulla è più comune riscontrare la SOA nei confronti della mela, pesca e nocciola. Frutti appartenenti alle *Rosaceae* presentano allergeni spesso coinvolti in reazioni

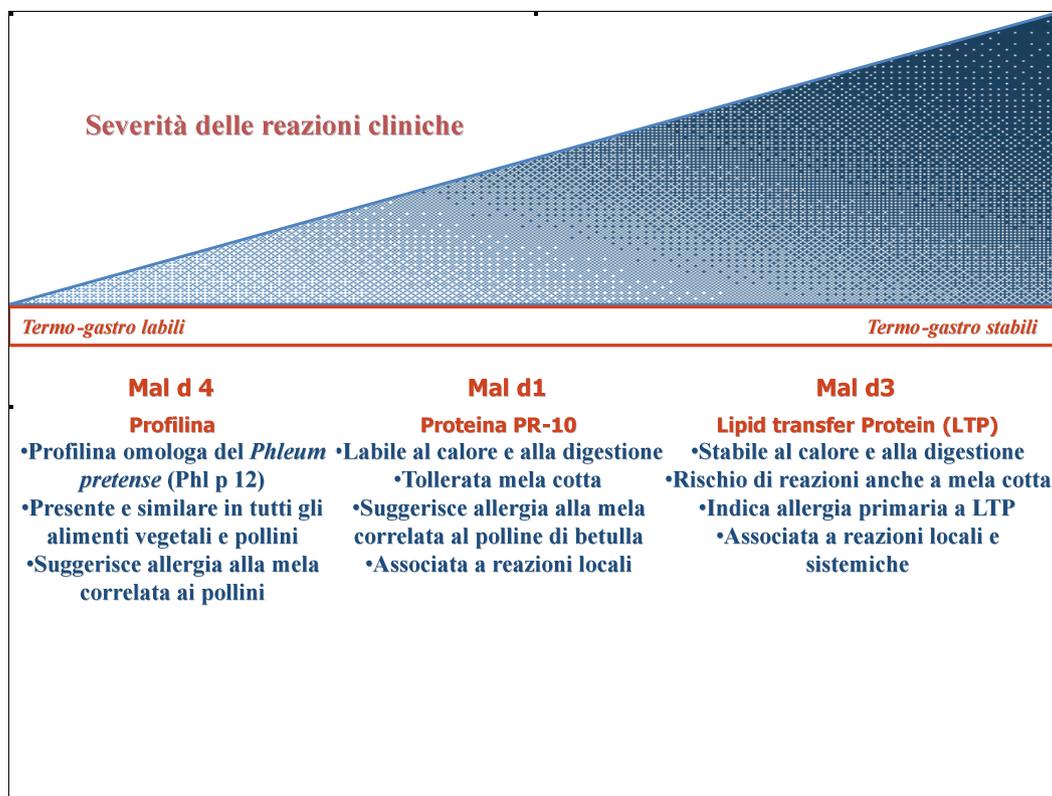


Figura 1. Identikit allergia alla mela.

crociate con quelli di alcuni pollini (*Betullae*, *Graminaceae* e *Compositae*). Per definire un profilo allergologico risulta necessario distinguere tra sensibilizzazione primaria ad un polline con cross-reattività (tra Bet v 1 e Mal d 1 o Phl p 12 e Mal d 4) e sensibilizzazione alle nsLTPs (Mal d 3) (Fig 1).

## News da non perdere!

- Non ci sono differenze nella concentrazione di Mal d 1 tra una mela biologica ed una a coltura convenzionale.
- La concentrazione di nsLTPs (Mal d 3) e PR-10 (Mal d 1) varia sensibilmente considerando il cultivar <sup>6</sup>.
- La concentrazione di nsLTPs è maggiore nella mela bio e nelle varietà Golden e Granny Smith.
- Le varietà Elise e Santana sono le meno allergizzanti mentre le Pink Lady e le Golden Delicious le più allergizzanti <sup>7</sup>. Bisognerebbe pertanto eseguire SPT con diverse varietà di mele.
- La concentrazione di nsLTPs e PR-10 aumenta con il tempo di conservazione e la maturazione del frutto <sup>8</sup>.
- La conservazione standard a freddo (2°C in aria ambiente) incrementa del 15% l'allergenicità versus la conservazione controllata (3°C, con O2 al 2,5% e CO2 all'1%).
- Per eseguire un prick by prick alla mela è consigliabile prelevare buccia e polpa da un'area prossima al gambo in quanto ricca di Mal d 1.
- La reattività del prick test è inferiore se si utilizza il frutto fresco (ottobre-novembre) rispetto a quello conservato da sei mesi in quanto i prick sarebbero eseguiti in concomitanza del periodo di impollinazione della betulla.
- Per l'esecuzione del OFC la scelta rimane la Golden bio (la più allergizzante e la più ricca di LTP), senza la buccia.

## Rilevanza clinica

Le famiglie di panallergeni presenti nella mela inducono differenti quadri sintomatologici. I pattern clinici di allergia alla mela possono essere rappresentati quanto segue (in ordine crescente di severità) (Fig. 1):

- sensibilizzazione e allergia clinica associata a profiline: sintomi orofaringei locali (SOA) in paziente sensibilizzato a profiline dei pollini che sviluppa successivamente sensibilizzazione crociata a profiline assunte con frutta cruda. Il rischio di una reazione sistemica è basso<sup>9</sup>;
- sensibilizzazione e allergia clinica associata a PR-10: sintomi orofaringei locali (SOA) in paziente sensibilizzato al polline di *Fagales* (IgE specifiche Bet v 1) che sviluppa successivamente sensibilizzazione crociata a proteine omologhe Bet v 1 (PR-10) assunte con frutta cruda (*Rosaceae*). In alcuni casi si possono riscontrare reazioni sistemiche (*pollen-food allergy syndrome*) anche per la concomitante azione dei cofattori e di matrici alimentari (sostanze tannino-simili);
- sensibilizzazione e allergia clinica associata a LTP: sintomi locali (SOA) e sistemiche fino ad anafilassi in soggetti sensibilizzati a LTP, per cross-sensibilizzazione con la LTP Mal d 3 (*LTP syndrome*), dopo ingestione di frutta anche cotta. Tale pattern clinico è sempre condizionato da cofattori.

## Diagnosi

Qualunque sia l'espressività clinica (SOA o reazione sistemica), la diagnosi di allergia alla mela deve adottare l'algoritmo proposto nella *Molecular Allergology User's Guide* della EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*)<sup>10</sup> (Fig. 2).

La raccolta di una dettagliata storia clinica riveste un ruolo determinante, spesso sottovalutato.

I test cutanei con il frutto vanno eseguiti possibilmente utilizzando differenti qualità di mela, solo la polpa e la polpa con la buccia di una mela sia cotta che cruda.

Il test di provocazione orale non è indicato in caso di semplice SOA.

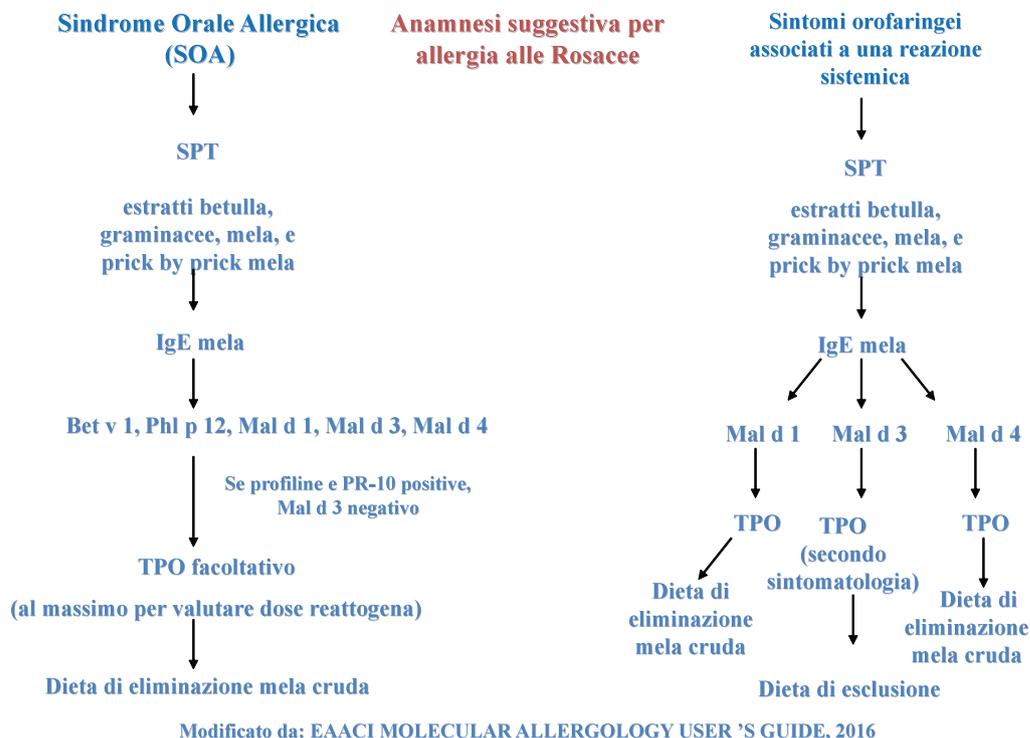


Figura 2. Algoritmo diagnostico (da Matricardi et al., 2016<sup>10</sup>, mod.).

## Gestione terapeutica

Dopo conferma diagnostica, si consiglia di evitare l'assunzione di mela cruda, in caso di sindrome orale allergica e di mantenere la quantità tollerata (dose soglia) in assenza di sintomi. Nessuna limitazione invece per le mele cotte. In caso di reazioni sistemiche o di sensibilizzazione alla LTP, si raccomanda la dieta di esclusione. Il dosaggio annuale delle IgE specifiche suggerisce quando eseguire un nuovo test di provocazione per valutare l'eventuale acquisizione della tolleranza anche se non sono disponibili ad oggi dati sulla storia naturale dell'allergia alla mela.

In caso di reazioni sistemiche (anamnesi, test di provocazione) si prescrive un kit d'emergenza (anti-istaminico, corticosteroide, broncodilatatore e adrenalina auto-iniettabile). Nell'allergia alla frutta mediata da Bet v 1 l'immunoterapia con estratto di polline di betulla sembra fornire risultati contrastanti<sup>10</sup>. La stessa problematica investe l'induzione della tolleranza orale, per la quale ad oggi non vi è indicazione in caso di allergia alla mela.

## Glossario

**Polisensibilizzazione:** sensibilizzazione a 2 o più allergeni (confermata da SPT o sIgE specifiche).

**Co-sensibilizzazione:** reazioni IgE mediate verso allergeni che non hanno caratteristiche strutturali comuni.

**Cross-reattività:** reazioni IgE mediate nelle quali le IgE, originariamente prodotte verso un allergene, in seguito si legano a proteine simili di un altro allergene.

**Poliallergia:** allergia a 2 o più allergeni clinicamente confermata (sensibilizzazione specifica con SPT o sIgE + rapporto causale tra sintomatologia ed esposizione a specifici allergeni).

## 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 Burney PG, Potts J, Kummeling I, et al. The prevalence and distribution of food sensitization in European adults. *Allergy* 2014;69:365-71.
- 3 Fernandez-Rivas M, Bolhaar S, Gonzalez-Mancebo E, et al. Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant food. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:481-8.
- 4 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.
- 5 Bohle B. The impact of pollen-related food allergens on pollen allergy. *Allergy* 2007;62:3-10.
- 6 Sancho AI, van Ree R, van Leeuwen A, et al. Measurement of lipid transfer protein in 88 apple cultivars. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;146:19-26.
- 7 Bolhaar ST, van de Weg WE, van Ree R, et al. In vivo assessment with prick-to-prick testing and double-blind, placebo-controlled food challenge of allergenicity of apple cultivars. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1080-6.
- 8 Sancho AI, Foxall R, Browne T, et al. Effect of postharvest storage on the expression of the apple allergen Mal d 1. *Agric Food Chem* 2006;54:5917-23.
- 9 Santos A, Van Ree R. Profilins: mimickers of allergy or relevant allergens? *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:191-204.
- 10 Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(Suppl 23):1-250.

## COMMISSIONE VACCINI (coordinatrice Viviana Moschese)

### 1) Quali sono i più comuni effetti collaterali della vaccinazione MPR?

#### a) Febbre, lieve rash cutaneo e linfadenopatie laterocervicali.

*Un esantema simil-morbilloso può comparire, generalmente a distanza di 7-12 gg, nel 5-10% dei soggetti vaccinati e non rappresenta controindicazione ad ulteriori somministrazioni. La febbre è l'effetto collaterale più comune, si presenta nel 5-15% dei vaccinati. In una persona su 75 può comparire una linfadenopatia laterocervicale. Queste manifestazioni sono più comuni tra i 6 e i 14 giorni dopo la vaccinazione e sono meno frequenti dopo la seconda dose. Meno frequentemente possono comparire convulsioni causate dalla febbre (ca. 1 caso ogni 3000 dosi). Dolore e rigidità temporanea delle articolazioni interessano soprattutto le ragazze adolescenti o le donne, mentre è rara una grave reazione allergica di tipo anafilattico (meno di 1 caso ogni milione di dosi).*

Kuter BJ, Brown M, Wiedmann RT, et al. Safety and immunogenicity of MMRII in clinical trials on healthy children conducted between 1988-2009. *Ped Infect. Dis J* 2016;35:1011-20.

MMRV is Vaccine Information Statements. Center for Disease Control and Prevention (CDC) updated January 2017

Kleinn NP, Firman B, Yih WK, et al. Measles-mumps-rubella-varicella combination and the risk of febrile seizures. *Pediatrics* 2010;126:1-8.

### 2) Quali vaccini contengono tra gli ingredienti proteine dell'uovo?

#### b) MPR ed antiinfluenzale.

*Due dei componenti dell'MPR (morbillo e parotite) sono ottenuti da virus vivi attenuati coltivati in fibroblasti di embrioni di pollo e, quindi, è possibile la presenza di proteine d'uovo nella formulazione. Invece, il virus della rosolia attenuato è ottenuto da colture di fibroblasti umani diploidi. Le analisi delle quantità di proteine dell'uovo (per la maggior parte costituite da ovoalbumina), effettuate usando tecniche differenti, variano da 0,5 a 1 ng di ovoalbumina per 0,5 ml di vaccino, comunque molto inferiori a 2 microgrammi/ml che rappresenta la concentrazione dimostrata sicura anche in pazienti con storia di anafilassi dopo ingestione di proteine dell'uovo.*

*I due tipi di vaccino antiinfluenzale attualmente disponibili (vaccino trivalente inattivato e vaccino attivo di virus vivo attenuato) sono ottenuti da uova di pollo embrionate e contengono, quindi, proteine di uovo. Diversi studi hanno quantificato le proteine dell'uovo nel vaccino antiinfluenza, con risultati di ampie variazioni. Comunque anche questi vaccini hanno in genere un contenuto basso di ovoalbumina (< 0,2 microgrammi/ml pari a 0,6 microgrammi/dose).*

Commissione Farmaci Latice della SIAIP. La vaccinazione del bambino allergico a sostanze contenute nei vaccini. *RIAP* 2016;30(1):33-41.

Lack G. Clinical Practice. Food allergy. *N Engl J Med* 2008;359:1252-60.

McKinney KK, Webb L, Petersen M, et al. Ovalbumin content of 2010-2011 influenza vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1629-32.

### 3) MPR ed antiinfluenzale sono controindicati negli allergici all'uovo?

#### d) È una falsa controindicazione. Sono controindicati solo se ci sono state reazioni gravi (anafilassi) alla prima dose o a componenti del vaccino.

*Tutti i bambini con allergia all'uovo possono essere vaccinati sia per il vaccino antiinfluenzale sia per MPR, anche in caso di pregressa anafilassi dopo assunzione di uovo poiché le concentrazioni di ovoalbumina si sono confermate sicure anche in questi pazienti. Tuttavia, come per tutti i soggetti con storia di anafilassi e per qualunque tipo di vaccino, è consigliabile eseguire la vaccinazione in ambiente protetto con un periodo*

*di osservazione di almeno 60 minuti. MPR ed antiinfluenzale, quindi, sono controindicati solo in caso di grave reazione anafilattica a una dose precedente del vaccino o a suoi componenti (gelatina, neomicina, ecc.), diversi dall'uovo.*

Commissione Farmaci Latice della SIAIP. La vaccinazione del bambino allergico a sostanze contenute nei vaccini. RIAP 2016;30(1):33-41.

Kakoo GA, Lack G. Guidelines for measles vaccination in egg allergic children. Clin Exp Allergy 2000;30:288-93.

Chung EY, Huang L, Scheinder L, et al. Safety of influenza vaccination administration in egg allergic patients. Pediatrics 2010;125:1024-30.

Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni. Roma, Istituto Superiore di Sanità, aggiornamento 2017, in press.

#### 4) Quali vaccini sono raccomandati di routine nelle donne in gravidanza?

##### a) Antiinfluenzale, Difterite-Tetano-Pertosse

*Le vaccinazioni Antiinfluenzale e Difterite-Tetano-Pertosse sono raccomandate poiché procurano protezione non solo materna ma anche sul feto e sul bambino. L'immunizzazione materna, infatti, è particolarmente importante per la prevenzione di malattie come influenza, tetano e pertosse nei bambini al di sotto di sei mesi di età. Inoltre, il vaccino influenzale non è utilizzabile prima dei sei mesi di vita e adeguati anticorpi anti pertosse si ottengono solo dopo 2-3 dosi di DTPa.*

Commissione Vaccini della SIAIP. Il piano nazionale di prevenzione vaccinale 2017-2019. RIAP 2017;31(2):13-6.

Petousis H, Walls T, Watson D, et al. Safety of Tdap vaccine in pregnant women: an observational study. BMJ Open 2016;18:6(4).

Kachikis A, Englund JA. Maternal immunization: optimizing protection for the mother and infant. J Infection 2016;72:583-90.

Marshall H, McMillan M, Andrews RM, et al. Vaccines in pregnancy: the dual benefit for pregnant women and infants. Hum Vaccin Immunother 2016;12:848-56.

#### 5) Perché alcuni vaccini contengono tra gli additivi anche antibiotici come la neomicina?

##### a) Per prevenire la contaminazione batterica durante le procedure di processazione del vaccino.

*Quantità minime di antibiotici (aminoglicosidi, neomicina, streptomina, polimixina B, tetracicline) e/o di antimicotici (amfotericina B), possono essere contenute in alcuni vaccini per prevenire la contaminazione batterica e/o fungina. Nessun vaccino contiene beta-lattamici o sulfamidici. La neomicina è presente, nei vaccini MPR, poliomielite e varicella, in concentrazioni di 25 microgrammi /dose che rappresenta circa 1/4 della dose capace di determinare dermatite da contatto, manifestazione più frequentemente associata ad ipersensibilità alla neomicina. È stato descritto solo un caso dubbio di reazione più importante.*

Commissione Farmaci Latice della SIAIP. La vaccinazione del bambino allergico a sostanze contenute nei vaccini. RIAP 2016;30(1):33-41.

Franceschini F, Bottau P, Caimmi S, et al. Vaccination in children with allergy to non active vaccine components. Clin Trasl Med 2015;4:3.

#### 6) Quali sono le vaccinazioni raccomandate per gli operatori sanitari?

##### d) Tutte le precedenti.

*In Italia il Ministero della Sanità raccomanda le seguenti vaccinazioni per gli operatori sanitari: antiinfluenzale, anti tubercolare, anti morbillo, parotite e rosolia, anti varicella, anti pertosse ed anti epatite B. L'immunizzazione del personale sanitario, a causa della sua esposizione a rischi biologici dovuti al contatto con pazienti e materiali potenzialmente infetti, è fondamentale per la prevenzione e per il controllo delle infezioni.*

Ministero della Salute. Vaccinazione per soggetti a rischio per esposizione professionale. <http://www.salute.gov.it>

Haviari S, Bénet T, Saadatian-Elahi M, et al. Vaccination of healthcare workers: a review. *Hum Vaccin Immunother* 2015;1):2522-3.

Wang TL, Jing L, Bocchini JA Jr. Mandatory influenza vaccination for all healthcare personnel: a review on justification, implementation and effectiveness. *Curr Opin Pediatr* 2017;29:606-15.

## 7) Quali vaccinazioni sono raccomandate nei pazienti splenectomizzati?

### d) Tutte le precedenti.

*L'assenza anatomica o funzionale della milza predispone ad un rischio di 10-50 volte maggiore rispetto alla popolazione generale di sviluppare infezioni da pneumococco e da altri germi capsulati. Tali infezioni hanno spesso un improvviso esordio e un decorso fulminante. Pertanto, misure preventive importanti sono le vaccinazioni contro S. pneumoniae (responsabile di oltre il 50% delle infezioni), N. meningitidis, H. influenzae tipo B e virus influenzale. Le vaccinazioni devono essere somministrate almeno 2 settimane prima dell'intervento chirurgico, in casi elettivi, o almeno 2 settimane dopo l'intervento chirurgico in casi di emergenza.*

Bonanni P, Grazzini M, Niccolai G, et al. Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13:359-68.

Ministero della Salute. Vaccinazione per soggetti a rischio. <http://www.salute.gov.it>

## 8) Il vaccino antiinfluenzale è raccomandato:

### d) In tutte queste categorie.

*L'OMS indica quale obiettivo primario della vaccinazione antiinfluenzale la prevenzione delle forme gravi e complicate di influenza e la riduzione della mortalità prematura in gruppi ad aumentato rischio. I principali destinatari dell'offerta di vaccino antiinfluenzale sono le persone di età pari o superiore a 65 anni, nonché le persone di tutte le età con patologie che aumentano il rischio di complicazioni a seguito di influenza. È raccomandato anche nelle donne che all'inizio della stagione epidemica si trovano nel secondo e terzo trimestre di gravidanza; infatti le donne nel terzo trimestre di gravidanza o nelle prime fasi del puerperio sono maggiormente a rischio di serie complicazioni e di decesso in seguito all'influenza, anche in assenza di condizioni mediche predisponenti. I medici e il personale sanitario di assistenza devono eseguire la vaccinazione sia per il rischio personale di contrarre l'influenza a seguito del contatto con soggetti ammalati, sia per evitare l'assenteismo dal lavoro proprio nel periodo in cui vi è maggiore richiesta di assistenza da parte della popolazione, sia per il rischio di diventare trasmettitori di infezione da virus influenzali nelle comunità dove esercitano la loro attività lavorativa, comunità che richiedono invece il massimo di tutela.*

Circolare del Ministero della Salute "Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2016-2017".



# La pertosse: una malattia che si sconfigge con adeguate coperture vaccinali

Giovanni Corsello

Professore Ordinario di Pediatria  
Università degli Studi di Palermo

**Parole chiave: pertosse, vaccinazioni, comunicazione vaccinale**

## Abstract

La pertosse è una malattia infettiva che colpisce nelle sue forme gravi soprattutto i bambini nel primo anno di vita, ma che si può contrarre a ogni età. La diffusione della malattia può essere prevenuta attraverso l'implementazione di strategie vaccinali che prevedano l'immunizzazione primaria dei neonati e richiami nei bambini, adolescenti e adulti, anche attraverso la chiamata attiva. Inoltre, l'immunizzazione con dTp delle donne in gravidanza si è rivelato l'intervento più efficace per proteggere il neonato dalla pertosse nei primi mesi di vita. Relativamente ai vaccini impiegati contro la pertosse, questi sono disponibili in diverse formulazioni e hanno tutti dimostrato simile efficacia e tollerabilità, a prescindere dal numero di componenti acellulari della *Bordetella P.* in essi contenuti. Risulta cruciale aumentare il livello di conoscenza e di informazione su malattie per le quali esistono efficaci opportunità di prevenzione vaccinale, con iniziative di comunicazione in favore delle vaccinazioni.

## La malattia

La pertosse è una malattia infettiva causata dalla infezione del batterio *Bordetella pertussis*. È una malattia ad alto tasso di contagiosità e diffusione, favorita dallo stretto contatto tra soggetti malati e soggetti sani e suscettibili. La trasmissione è legata alla tosse e agli starnuti, che diffondono nell'ambiente circostante particelle di secreto orofaringeo cariche di batteri<sup>1</sup>.

L'evoluzione della malattia non complicata, nell'arco di 6-10 settimane, prevede:

1. uno stadio iniziale catarrale della durata media di 10-14 giorni, con starnuti, raucedine, tosse frequente prevalentemente notturna;
2. uno stadio parossistico che può durare anche due o tre settimane, caratterizzato da tosse accessionale con recrudescenza notturna, in cui 4-5 colpi di tosse in successione rapida si concludono con una profonda inspirazione rumorosa (il tipico "urlo o risucchio inspiratorio") ed espulsione di una secrezione catarrale densa e vischiosa, a volte accompagnata da episodi di vomito;
3. uno stadio finale di convalescenza e guarigione della durata variabile e mediamente di 2-3 settimane, caratterizzato dalla progressiva riduzione degli accessi per numero, frequenza e gravità, con miglioramento delle condizioni generali del bambino.

Nei neonati e nei lattanti la malattia può complicarsi durante la fase parossistica con crisi di apnea e di soffocamento che mettono a repentaglio la funzione respiratoria, potenzialmente così gravi da indurre esiti anossici e mortalità. La malattia è tanto più grave quanto più è bassa l'età del bambino. Il rischio glo-

## Corrispondenza

**Giovanni Corsello**  
Professore Ordinario di Pediatria  
Università degli Studi di Palermo  
E-mail: giovanni.corsello@unipa.it

bale di ospedalizzazione per la gravità del quadro clinico è approssimativamente stimato del 20% del totale dei casi. Tra le complicanze polmonari vanno incluse le broncopolmoniti e le polmoniti da pertosse, che possono interessare anche il 10% dei lattanti colpiti nel primo semestre di vita. L'altra grave complicanza, l'encefalopatia da pertosse, colpisce 1-2 bambini ogni 1.000, sempre prevalentemente ad appannaggio del primo anno di vita. La letalità in questa fascia di età è alta, 2 casi ogni 1.000 soggetti affetti di età compresa tra 0 e 12 mesi, ed è in relazione con le complicanze polmonari e neurologiche <sup>2</sup>.

In Italia, negli ultimi anni si è assistito a un riemergere di casi di pertosse in epoca neonatale e nei lattanti che non hanno iniziato o che non hanno ancora completato il primo ciclo vaccinale. I neonati con meno di 1 anno di età sono il gruppo con il più alto tasso di incidenza, anche dopo l'introduzione dei vaccini con componenti acellulari della pertosse <sup>3</sup>. Ciò è dovuto soprattutto a una riduzione delle coperture nelle vaccinazioni di richiamo, in particolar modo tra bambini più grandi, adolescenti e giovani adulti. Inoltre, molti casi di malattia nei bambini più grandi, adolescenti e adulti non vengono riconosciuti e identificati sul piano clinico, perché la sintomatologia in queste età può essere sovrapponibile a quella di altre infezioni respiratorie; e raramente vengono svolti test diagnostici molecolari di conferma <sup>4 5</sup>. Si stima infatti che i casi reali negli adulti siano fino a 100 volte maggiori di quelli effettivamente notificati <sup>6</sup>.

Pertanto, lo scenario epidemiologico descritto espone al rischio di infezione della pertosse il neonato non ancora vaccinato.

## Vaccini antipertosse

L'immunizzazione contro la pertosse è solitamente ottenuta attraverso l'utilizzo di vaccini polivalenti combinati. In questi, la valenza antigenica della pertosse contenuta nel vaccino può essere di due tipi:

- a cellula intera, espressa come wP (*whole-cell Pertussis*);
- acellulare, espressa come aP (*acellular Pertussis*).

I vaccini antipertosse acellulari sono stati negli ultimi due decenni introdotti in molte nazioni, perché presentano più bassa reattogenicità rispetto a quelli a cellula

intera. In generale, i vaccini polivalenti impiegati per l'immunizzazione contro la pertosse contengono da una a cinque componenti aP della *Bordetella Pertussis*<sup>7</sup>, come descritto nella Tabella I.

Tutti i vaccini aP disponibili contengono da 1 a 5 delle predette componenti antigeniche in diverse formulazioni, combinazioni e concentrazioni di microgrammi, oltre che differire in alcune modalità di produzione, come ad esempio per i metodi di detossificazione e purificazione utilizzati. Pertanto, risulta improprio confrontare i diversi tipi di vaccini aP in base al numero di componenti in questi contenuti.

Il contributo di protezione immunitaria determinata da ciascun antigene non è del tutto chiaro. Infatti, mentre l'unica componente indispensabile è la PT, presente in tutti i vaccini aP, l'FHA potrebbe avere una relativa importanza perché è l'antigene che è meno geneticamente mutato nel recente periodo nella *Bordetella*, al contrario della PRN le cui mutazioni hanno portato alla diffusione di ceppi pertactino-resistenti. Invece, non vi sono evidenze sul contributo di protezione immunitaria dato dalle fimbrie nel neonato, mentre sembrerebbe possano avere un ruolo quando contenute nei vaccini di richiamo per l'adulto <sup>8</sup>.

A tal proposito, diversi programmi nazionali di sorveglianza hanno chiaramente dimostrato come il successo di efficaci strategie di prevenzione e controllo della pertosse siano sostanzialmente basate sul raggiungimento e mantenimento di elevate coperture e sull'implementazione di un calendario vaccinale che preveda, oltre alla vaccinazione primaria nel neonato, richiami in infanzia, adolescenza e in età adulta, questi ultimi da ripetere ogni 10 anni.

Infatti, studi di sorveglianza condotti in nazioni dove vengono utilizzati vaccini con diversa formulazione, da 1 a 5 componenti, come in Svezia, Danimarca e Giappone, hanno dimostrato alti livelli di efficacia nel prevenire la pertosse, indipendentemente dal tipo di vaccino utilizzato.

In particolare, in Danimarca da più di 15 anni è impiegato un vaccino con un solo componente aP, la PT. Dalla sua introduzione nel 2002, la patologia è risultata ben controllata e non si sono verificati focolai epidemici, a dimostrazione del fatto che la PT è l'unica componente antigenica indispensabile per una protezione efficace <sup>9 10</sup>.

Inoltre, il sistema di sorveglianza in Svezia, giunto al 18° anno dopo l'introduzione dell'immunizzazione

**Tabella I.** Componenti aP nei vaccini polivalenti.

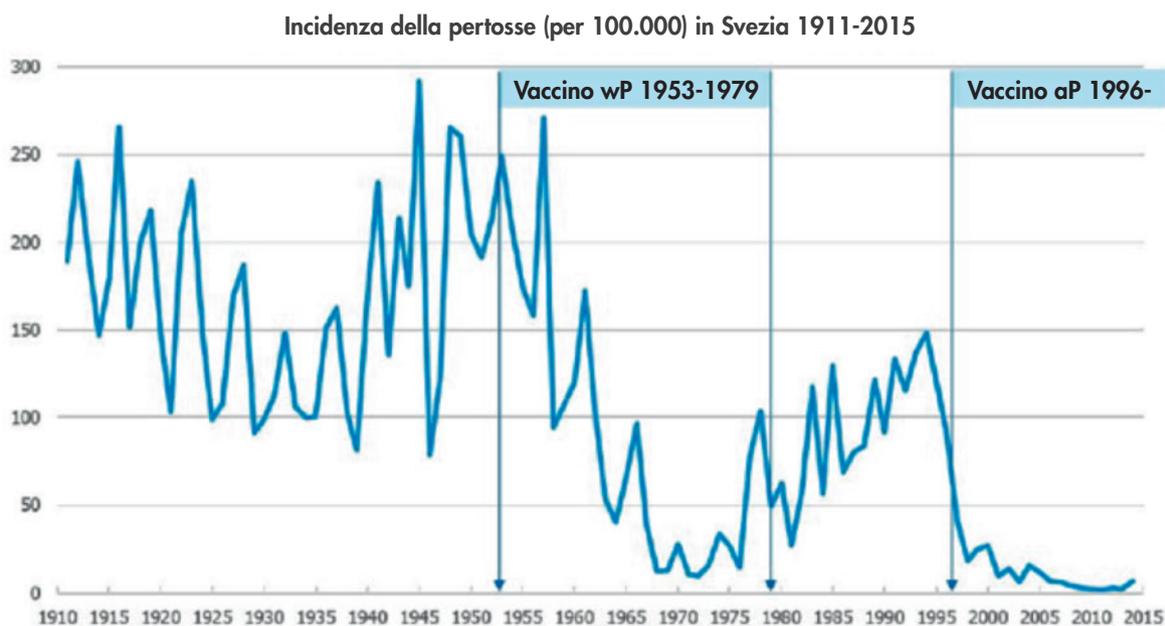
Componenti aP	Presenza nei vaccini polivalenti	Caratteristiche
PT - tossina della pertosse inattivata	Presente in tutti	Unica componente indispensabile che di recente è mutata di meno dal punto di vista genetico
FHA - emoagglutinina filamentosa	Presente in quasi tutti	
PRN - pertactina	Presente in alcuni	Componente che di recente è mutata di più dal punto di vista genetico
Fim2, Fim3 - fimbrie	Più raramente presente	Possibile ruolo in risposta protettiva nell'adulto Non ci sono chiare evidenze sul ruolo nel neonato

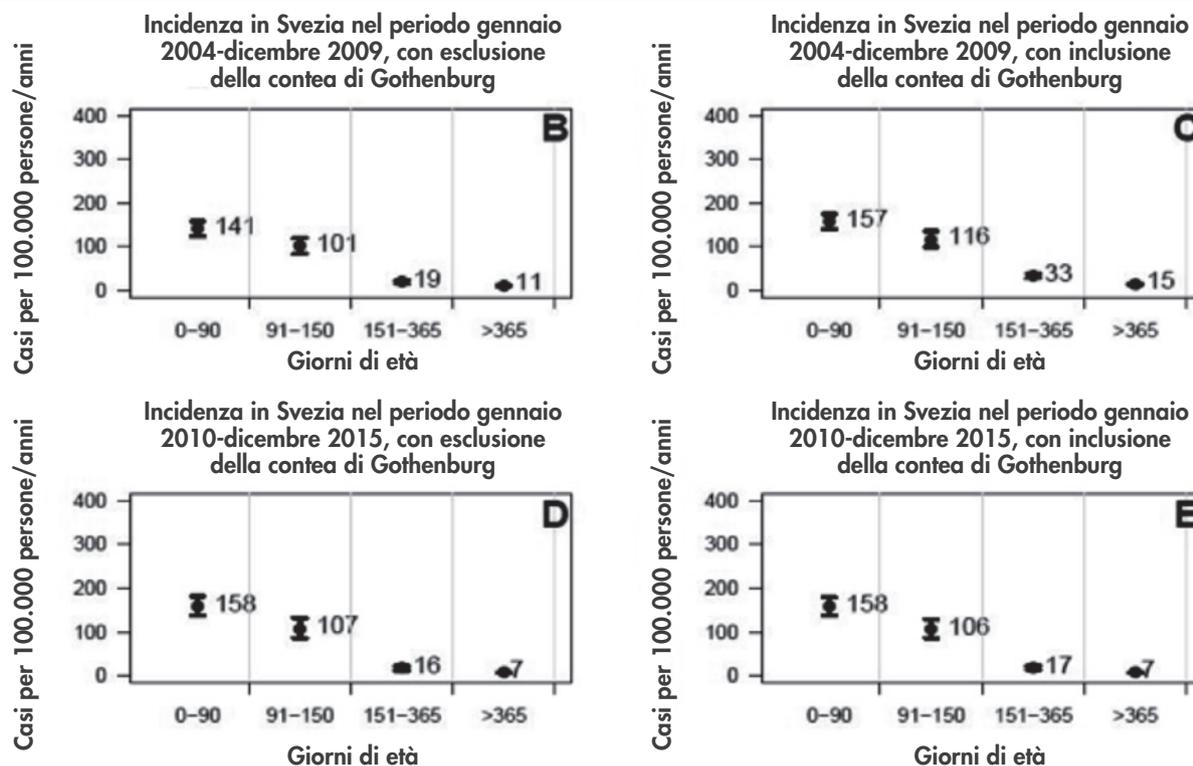
contro la pertosse con vaccini polivalenti aP, ha dimostrato come da allora l'incidenza sia stata ridotta in modo incisivo in tutta la nazione (Fig. 1), indipendentemente dal tipo di vaccino utilizzato nelle diverse contee del Paese <sup>11</sup>. Infatti, i tassi di incidenza della pertosse per fasce di età da 0 a 1 anno sono pressoché uguali quando stratificati per contea, compresa l'area di Goteborg dove viene impiegato un vaccino aP monocomponente, *DiTekik*<sup>®</sup>, che contiene la sola PT (Fig. 2). Dal 1996, tra i vaccini impiegati in Svezia e oggetto di questa analisi vi sono *Infanrix Hexa*<sup>®</sup>, a 3 componenti aP (PT, FHA, PRN), *Pentavac*<sup>®</sup>, a 2 compo-

nenti (PT, FHA) e, più di recente, *Hexyon*<sup>®</sup>, che contiene gli stessi antigeni aP di *Pentavac*<sup>®</sup>.

Il gruppo tecnico sulla pertosse in OMS (*WHO SAGE Pertussis Working Group*) afferma che non ci sono evidenze per stabilire la superiorità di un tipo di vaccino aP *versus* gli altri tipi e che il punto chiave nel controllo della patologia rimane il raggiungimento di alte coperture e un calendario con adeguate tempistiche nel bambino e sufficienti richiami nell'età adulta <sup>12</sup>.

Le stesse considerazioni vengono confermate dall'*American Society of Pediatrics* e dal CDC nella 12<sup>a</sup> edizione del *Pink Book*, oltre che nell'ultimo *WHO*

**Figura 1.** Incidenza della pertosse in Svezia.



**Figura 2.** Incidenza della pertosse in Svezia nel periodo 2004-2015, con inclusione/esclusione della contea di Gothenburg (impiego vaccino a un componente aP [PT]).

*Pertussis Vaccines Position paper 2015.* Ulteriori posizioni, studi scientifici ed evidenze sono riportate nella Tabella II.

## Strategie vaccinali

I benefici delle vaccinazioni non sono solo da collegare all'effetto diretto sui singoli soggetti che si sottopongono alla pratica vaccinale, ma sono anche indiretti, in quanto realizzano una protezione generalizzata nella popolazione legata alla riduzione della circolazione dell'agente responsabile dell'infezione (*herd immunity* o *immunità di gregge*)<sup>13</sup>.

È oggi acclarato che oltre al primo ciclo di vaccino, costituito da 3 dosi a 3,5 e 11 mesi di vita, per mantenere un'adeguata copertura vaccinale sono necessarie diverse dosi di richiamo: una a 5-6 anni, una in adolescenza tra i 12-18 anni e richiami successivi ogni 10 anni circa,

come indicato nel Calendario vaccinale per la vita e nel PNPV 2017-2019. Il vaccino nel primo anno di vita è inserito nell'ambito della vaccinazione esavalente (contro difterite, tetano, pertosse, *Haemophilus influenzae*, epatite B e antipolio Salk o IPV [Polio Virus Inattivato]), mentre il richiamo prescolare a 5-6 anni è inserito nella vaccinazione tetravalente DTaP-IPV, che contiene quantità antigeniche di tipo pediatrico contro difterite, tetano, pertosse e polio. Per le vaccinazioni successive al 7° anno di vita è consigliato l'impiego del vaccino di tipo adulto dTap, in cui la quota di antigene difterico è ridotta a un decimo e quelli antipertosse a circa un terzo rispetto ai predetti esavalente e tetravalente pediatrico, in modo da ridurre il possibile rischio di reazioni avverse significative dopo l'inoculazione. Vaccini dTap, con quantità antigeniche ridotte per adulti, possono essere usati solo per i richiami successivi all'età pediatrica perché altrimenti non conferirebbero adeguata immunità.

Inoltre, sono ormai definiti con chiarezza i livelli di sicurezza dei vaccini acellulari antipertosse, i cui effetti

**Tabella II.** Raccomandazioni internazionali e studi scientifici sull'impiego dei vaccini aP.

Plotkin et al. <i>Vaccines</i> 6 <sup>th</sup> ed. <sup>a</sup>	Programmi di sorveglianza nazionali hanno dimostrato l'efficacia di ogni vaccino aP nel raggiungere un eccellente controllo della pertosse.
WHO Position paper Oct 2015 <sup>b</sup>	Studi long-term di sorveglianza nazionali condotti in Svezia e Danimarca, dove vengono usati anche vaccini a 1 e 2 componenti, hanno dimostrato alti livelli di effectiveness nel prevenire la pertosse indipendentemente dal contenuto antigenico dei diversi vaccini aP utilizzati. Tutti i vaccini aP polivalenti hanno dimostrato alti livelli di effectiveness nel prevenire la pertosse indipendentemente dagli aP in questi contenuti.
WHO SAGE Pertussis Working Group 2014 <sup>8</sup>	Non ci sono sufficienti evidenze per concludere che un tipo di vaccino aP è superiore rispetto agli altri. Invece, i dati disponibili rafforzano l'importanza di raggiungere e mantenere alte coperture e di implementare adeguati schedule e calendari vaccinali.
CDC Pink Book <sup>c</sup>	L'efficacia dei diversi vaccini aP varia tra 80% e 85% mentre i rispettivi intervalli di confidenza di questi si sovrappongono tra loro, suggerendo che nessuno dei vaccini aP è significativamente più efficace degli altri.
American Academy of Pediatrics <sup>d</sup>	Sebbene i diversi vaccini aP disponibili differiscano nella loro formulazione degli antigeni della pertosse, la loro efficacia è simile.
Gabutti et al. <i>Pertussis: Current perspectives on epidemiology and prevention</i> <sup>6</sup>	È importante tener presente che l'uso degli attuali vaccini polivalenti con aP ha permesso il raggiungimento e mantenimento di alte coperture vaccinali che, indipendentemente dal tipo di vaccino e dal numero di aP in questi contenuti, è il fattore chiave per interventi vaccinali di successo contro la pertosse.

<sup>a</sup> Plotkin S, Orenstein W, Offit P. *Vaccines*, 6<sup>th</sup> Edition<sup>b</sup> World Health Organization. *Pertussis vaccines: WHO position paper 2015*. <http://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf?ua=1><sup>c</sup> CDC Pink Book. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/table-of-contents.pdf><sup>d</sup> American Academy of Pediatrics. *Acellular pertussis vaccine: recommendations for use as the initial series in infants and children*

collaterali principali si estrinsecano a livello locale e consistono in reattogenicità e flogosi transitoria.

In relazione al decadimento dei livelli anticorpali antipertosse nei soggetti in età adulta dovuto in parte al fenomeno dell'immunosenescenza, ma anche ai mancati richiami, aumenta il rischio di neonati e lattanti scoperti dal punto di vista anticorpale in un'epoca della vita a maggior rischio di malattia in forma grave ed esposta al rischio di complicanze e di mortalità. Da ciò deriva l'utilità di sottoporre a richiami vaccinali anche gli adulti almeno ogni 10 anni, impiegando il booster dTap come indicato nel PNPV, integrando efficaci interventi di comunicazione e di chiamata attiva, affinché venga trasmessa l'importanza del valore di questa vaccinazione e raggiunti gli obiettivi di copertura.

Per alcune vaccinazioni, come l'antipertosse, l'antitetanica, l'antinfluenzale, si punta oggi alla vaccinazione della donna in gravidanza come strumento efficace e sicuro di protezione, che avviene attraverso il passaggio di anticorpi materni, oltre che ovviamente immunizzando la madre<sup>14</sup>.

Infatti, il richiamo contro la pertosse nella donna può essere svolto attraverso l'impiego del booster dTap da

effettuare tra il secondo e terzo trimestre di gravidanza<sup>15</sup>. In questo modo, il neonato può avere anticorpi contro la pertosse anche durante il periodo finestra tra la nascita e la prima immunizzazione, periodo nel quale sarebbe altrimenti scoperto e in cui la pertosse potrebbe essere clinicamente più grave<sup>16</sup>.

Tale raccomandazione è stata di recente rafforzata nell'ultimo position paper dell'OMS sulla pertosse (2015), ed è stata opportunamente inclusa nel calendario vaccinale del PNPV.

Questa strategia risulta più costo-efficace del coconing, che consiste invece nel vaccinare tutte le persone che sono possibili contatti ravvicinati dei neonati.

## Il valore della comunicazione

Il clamore mediatico internazionale levatosi nel corso degli ultimi anni sui presunti rischi di danni neurologici e di autismo in relazione alla somministrazione di vaccini, e in particolar modo del vaccino trivalente antimorbillo-parotite-rosolia, ha avuto effetti negativi gravi e documentati sulla adesione delle famiglie alle

vaccinazioni, inducendo dubbi, perplessità, esitazione, paure e sfiducia, con la conseguenza di una riduzione delle coperture vaccinali in età evolutiva in molti paesi europei, tra cui l'Italia<sup>17</sup>. Si attribuisce a questa diffusa *vaccine hesitancy* il ruolo più importante nel mancato rispetto dei calendari vaccinali da parte di un numero crescente di genitori o il palese rifiuto delle vaccinazioni in alcuni casi più limitati. A questa diffusa e incontrollata esitazione non sono sfuggiti neppure i vaccini del primo anno di vita. Tutte le vaccinazioni in questo periodo, compresa quelle antipoliomielitica, antitetanica, antidifterica e antipertossica, hanno segnato un arretramento delle percentuali di copertura in tutte le regioni del Paese. Diversi studi dimostrano come i primi a fare le spese della crescente esitazione vaccinale siano proprio i bimbi non vaccinati che presentano, rispetto a quelli vaccinati, un rischio superiore di contrarre la pertosse, la varicella, la polmonite pneumococcica, rispettivamente di 22, 8,6, e 6,5 volte.

La mancata percezione della gravità delle malattie infettive prevenibili con le vaccinazioni è da attribuire al fatto che queste malattie sono state abbattute sul piano epidemiologico proprio grazie all'efficacia dei vaccini e alle alte coperture. Ciò ha sicuramente contribuito a far calare nelle famiglie l'adesione ai programmi di prevenzione e alle vaccinazioni in particolare. Non è un caso che l'interesse a vaccinare ricresca ogni qual volta si diffonde la notizia di una grave malattia infettiva prevenibile con le vaccinazioni, per poi decrescere di nuovo sino alla successiva notizia di cronaca.

Un elemento che dovrebbe migliorare le coperture vaccinali è certamente l'inserimento tra i LEA del piano nazionale di prevenzione vaccinale 2017-2019, che dovrebbe garantire un'offerta e un'applicazione omogenee delle vaccinazioni su tutto il territorio nazionale. Convergere su un unico calendario vaccinale nazionale ha anche un valore etico, in quanto offerte di salute disomogenee sul piano della residenza in regioni diverse, soprattutto in età evolutiva, sono fonte di iniquità. Misure già previste in alcune regioni, quali quella di ridare impulso alla verifica dello stato vaccinale prima dell'inserimento dei bambini nelle comunità scolastiche e negli asili nido, possono contribuire a rinsaldare nelle famiglie la convinzione a vaccinare e a superare stati di esitazione e di dubbio affiorati da contatti diretti o via WEB.

È inoltre strategico, per invertire i recenti trend di calo delle coperture vaccinali, avere un'adesione non su-

perficiale ma convinta del personale sanitario e dei medici in particolar modo. Tra costoro infatti l'adesione alle vaccinazioni è incostante e spesso non dichiarata. È indubbiamente un segnale negativo in vista di quell'ampliamento del consenso nei confronti dei vaccini che dobbiamo raggiungere. Su questo fronte è necessario intervenire con percorsi di formazione multidisciplinari integrati, mettendo insieme e accanto igienisti, medici di sanità pubblica, pediatri, medici del territorio perché condividano non solo i presupposti teorici, ma anche le modalità con cui effettuarle nelle varie età.

Sul fronte della comunicazione bisogna sicuramente potenziare gli interventi di "promozione dell'immagine" delle vaccinazioni. Bisogna avere come target tutta la popolazione, compresi bambini e adolescenti, ed essere in grado di intercettare le opinioni, le percezioni e le conoscenze esistenti a vari livelli, contrastando comportamenti dettati da posizioni ideologiche o da scarsa conoscenza dei problemi legati alle malattie infettive prevenibili. Evitare processi relazionali conflittuali e posizioni accusatorie o esclusivamente colpevolizzanti può essere utile in vista di una relazione empatica e bidirezionale, in cui un counselling individualizzato tra medici esperti e formati da una parte e genitori dubbiosi dall'altra può essere sufficiente per ridare priorità alle posizioni basate sulla solidità del razionale scientifico. È infatti la posizione del pediatra o del medico di famiglia il fattore che più di altri è in grado di influenzare le posizioni dei genitori, come risulta da indagini effettuate in questi anni su varie popolazioni, anche italiane.

Non sempre è facile raggiungere in modo singolo e individualizzato tutte le famiglie. Ecco perché è necessario investire sulle risorse messe a disposizione dal Web. I portali dedicati ai vaccini e alle vaccinazioni da siti istituzionali o accreditati sul piano scientifico, sono ormai insostituibili insieme ai social network per imbastire una relazione efficace a vasto raggio, non sostitutiva rispetto ai mezzi di comunicazione classici, ma integrativa e di potenziamento con il coinvolgimento di tutti gli stakeholder. Obiettivo importante anche per rimuovere e abbattere alcuni falsi miti e credenze diffuse che possono rivelarsi determinanti nella propagazione di posizioni contrarie alle vaccinazioni.

La scuola può diventare in questo senso una palestra di educazione preziosa a breve e a lungo termine. La cultura che si acquisisce a livello scolastico spesso

innesca una sorta di imprinting anche per la solidarietà di gruppo che può derivarne a questa età. Inoltre, può esservi un utile rebound anche a livello familiare, in quanto attraverso bambini e adolescenti si possono recuperare posizioni utili per far riprendere il giusto posto delle vaccinazioni in ambito di prevenzione anche nei loro genitori. Naturalmente non devono essere interventi "spot", occasionali ed episodici, ma coordinati e programmati nel tempo secondo un progetto e un'impostazione longitudinale.

## Introduzione vaccinazioni obbligatorie 0-16 anni

La recente introduzione dell'obbligo vaccinale 0-16 anni ha esteso il già esistente obbligo da 4 a 10 immunizzazioni per malattie prevenibili da vaccino, di cui:

- difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B e *Haemophilus influenzae* tipo B, contro le quali l'immunizzazione è solitamente effettuata:
  - con un vaccino esavalente nei nuovi nati;
  - con un vaccino tetravalente DTaP-IPV a 5-6 anni di età (booster prescolare);
  - con un vaccino tetravalente dTap-IPV negli adolescenti;
  - con un vaccino dTap negli adulti.
- morbillo, parotite, rosolia e varicella, contro le quali sono disponibili vaccini tetravalenti MPRV.

Le ragioni e motivazioni dell'implementazione di que-

sta strategia sono diverse, tra le quali coperture inferiori agli obiettivi prefissati (95%) che permettono di ottenere la protezione di tutta la comunità data dall'effetto gregge.

Alcune di queste malattie per le quali è stato introdotto l'obbligo di vaccinazione sono state a torto considerate ormai rare e scomparse. Al contrario gli agenti responsabili sono attivi e circolanti e per il calo delle coperture vaccinali al di sotto del livello di soglia universalmente considerato pari al 95% possono far riemergere le malattie infettive anche in modo eclatante e drammatico<sup>18</sup>. È il caso del morbillo e della pertosse in Italia, che sono riemersi in modo inatteso e drammatico negli ultimi anni, con episodi che purtroppo hanno avuto anche un'evoluzione infausta. Per quello che riguarda la pertosse, come già esposto in precedenza, i casi gravi si realizzano nei primi mesi di vita, quando il neonato o il piccolo lattante è scoperto dalla protezione anticorpale per i bassi titoli materni che non vengono più rafforzati da contatti booster naturali o indotti dalla immunizzazione attiva.

Pertanto, risulta importante implementare azioni efficaci affinché vengano raggiunti i predetti obiettivi di copertura e recuperati i soggetti che sono in ritardo con le vaccinazioni, in modo tale da prevenire la possibile insorgenza di focolai epidemici, come di recente successo per morbillo.

Lo schema che prevede l'introduzione dell'obbligo vaccinale è ancora in discussione in Parlamento, per cui ulteriori modifiche a questo schema potrebbero ancora essere apportate.

## Key points

- La pertosse è una malattia infettiva che colpisce nelle sue forme gravi soprattutto i bambini nel primo anno di vita, ma che si può contrarre a ogni età.
- Per la prevenzione della pertosse sono disponibili diversi vaccini, che hanno dimostrato simile efficacia e tollerabilità, a prescindere dal numero di componenti acellulari della pertosse in essi contenuti.
- La chiamata attiva è un importante intervento da rafforzare per il raggiungimento degli obiettivi di copertura del PNPV.
- L'immunizzazione con dTp delle donne in gravidanza, tra il secondo e terzo trimestre, è l'intervento più efficace per proteggere il neonato dalla pertosse nei primi mesi di vita, cioè prima dell'inizio della schedula dell'esavalente.
- È cruciale aumentare il livello di conoscenza e di informazione su malattie per cui esistono efficaci opportunità di prevenzione vaccinale, con iniziative di comunicazione in favore delle vaccinazioni, condividendo con la popolazione le evidenze di efficacia e sicurezza dei vaccini.

## Bibliografia

- 1 Ebell MH, Marchello C, Callahan M. Clinical diagnosis of bordetella pertussis infection: a systematic review. *J Am Board Fam Med* 2017;30:308-19.
- 2 European Centre for DISEASE Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2014 Vaccine-preventable diseases. Stockholm, ECDC 2014.
- 3 Gonfiantini MV, Carloni E, Gesualdo F, et al. Epidemiology of pertussis in Italy: disease trends over the last century. *Euro Surveill* 2014;19:20921.
- 4 Gabutti G, Bergamini M, Bonanni P, et al. Assessment of humoral and cell-mediated immunity against *Bordetella pertussis* in adolescent, adult, and senior subjects in Italy. *Epidemiol Infect* 2008;136:1576-84.
- 5 He Q, Barkoff AM, Mertsola J, et al.; EUPertstrain; EUVAC.NET. High heterogeneity in methods used for the laboratory confirmation of pertussis diagnosis among European countries, 2010: integration of epidemiological and laboratory surveillance must include standardization of methodologies and quality assurance. *Euro Surveill* 2012;17:20239.
- 6 Tozzi AE, Ravà L, Ciofi degli Atti ML, et al. Clinical presentation of pertussis in unvaccinated and vaccinated children in the first six years of life. *Pediatrics* 2003;112:1069-75.
- 7 World Health Organization, Acellular Pertussis Vaccines: <http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/apertussis/en/>
- 8 Gabutti G, Azzari C, Bonanni P, et al. Pertussis, current perspectives on epidemiology and prevention. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:108-17.
- 9 Hviid A, Stellfeld M, Andersen P, et al. Impact of routine vaccination with a pertussis toxoid vaccine in Denmark. *Vaccine* 2004;22:3530-4.
- 10 Thierry-Carstensen B, Dalby T, Stevner M, et al. Experience with monocomponent acellular pertussis combination vaccines for infants, children, adolescents and adults – a review of safety, immunogenicity, efficacy and effectiveness studies and 15 years of field experience. *Vaccine* 2013;31:5178-91.
- 11 Pertussis surveillance in Sweden. Eighteen-year report. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/dbd8cd-9e157c47189d72dd8ad9f6c94b/pertussis-eighteen-year-report-16109.pdf>
- 12 Report from the SAGE Working Group on pertussis vaccines. [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/1\\_Pertussis\\_report\\_final.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/1_Pertussis_report_final.pdf)
- 13 Cantelli Forti G, Sava G, Bonanni P, et al. I vaccini e le vaccinazioni. Società Italiana di Farmacologia 2016.
- 14 Maertens K, Caboré RN, Huygen K, et al. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: results of a prospective controlled cohort study. *Vaccine* 2016;34:142-50.
- 15 Bento A, King AA, Rohani P. Maternal pertussis immunisation: clinical gains and epidemiological legacy. *Euro Surveill* 2017;22. pii: 30510.
- 16 Marchant A, Sadarangani M, Garand M, et al. Maternal immunisation: collaborating with mother nature. *Lancet Infect Dis* 2017 Apr 19. pii: S1473-3099(17)30229-3.
- 17 Biasio LR, Corsello G, Costantino C, et al. Communication about vaccination: a shared responsibility. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:2984-7.
- 18 WHO. European Vaccine Action Plan 2015-2020. Available at [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0007/255679/WHO\\_EVAP\\_UK\\_v30\\_WEBx.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/255679/WHO_EVAP_UK_v30_WEBx.pdf)



## Vaccinazione esavalente: nuove evidenze scientifiche e falsi miti da sfatare

Chiara Azzari  
Silvia Ricci  
Francesca Lippi  
Clementina Canessa

Servizio di Immunologia,  
Dipartimento di Scienze della  
Salute, Ospedale Pediatrico  
Universitario Meyer, Firenze

**Parole chiave: vaccino  
esavalente, carico antigenico,  
nati prematuri**

### Abstract

La vaccinazione esavalente ha un'importanza fondamentale. Le malattie che vengono prevenute mediante il vaccino esavalente sono tutte estremamente gravi e potenzialmente letali. Nonostante che gli sforzi vaccinali fatti nei decenni passati abbiano drasticamente ridotto il numero dei casi, tali malattie non sono scomparse. La quantità di antigeni contenuta nel vaccino esavalente è estremamente limitata: un solo antigene per difterite e un solo antigene per tetano, ad esempio. La somma di tutti gli antigeni inclusi nell'esavalente è ampiamente inferiore agli antigeni che possono trovarsi all'interno di un patogeno qualunque, come lo streptococco o un virus influenzale. Il vaccino pertanto non rappresenta un sovraccarico per il sistema immunitario, che è perfettamente in grado di rispondere a molti antigeni contemporaneamente proprio perché in natura ogni patogeno è costituito da molteplici antigeni. La vaccinazione con esavalente dei bambini prematuri deve essere effettuata tenendo conto dell'età cronologica del bambino e non dell'età gestazionale. Il prematuro infatti ha una capacità di rispondere agli antigeni paragonabile a quella dei nati a termine.

### Le malattie "non scomparse"

Non c'è alcun dubbio che i vaccini rappresentino una delle più importanti conquiste nella storia della medicina e che, come pochi altri interventi, abbiano contribuito alla riduzione della mortalità nella popolazione, soprattutto infantile. È sicuramente superficiale, se non addirittura in malafede colui che crede che la riduzione delle malattie infettive si sarebbe potuta raggiungere ugualmente per merito di altre azioni, quali la potabilizzazione delle acque o il miglioramento del sistema sanitario nazionale (Fig. 1). Non c'è dubbio che tutti gli interventi dimostrati in Figura 1 siano stati importantissimi, ma se pensiamo a malattie infettive come il morbillo, la varicella, le infezioni meningococciche o pneumococciche, cioè tutte le malattie a contagio interumano che si trasmettono con le goccioline di Pflugge, capiamo molto bene come né il sistema sanitario nazionale, né la potabilizzazione delle acque avrebbero potuto ridurre le epidemie.

È banale ma reale affermare che la riduzione delle malattie infettive ha fatto sì che la gente perdesse la coscienza della loro gravità e del rischio delle epidemie. A partire dal 1988, anno in cui l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha lanciato la *Global Polio Eradication Initiative*, i casi di polio si sono drasticamente ridotti, dai 350.000 circa del 1988 in 125 paesi ai 37 del 2016. Dal 2016 la trasmissione endemica di poliomielite causata da poliovirus selvaggi è interrotta in tutti i paesi tranne Afghanistan, Nigeria e Pakistan ed è stata ormai certificata l'eradicazione del poliovirus selvaggio di tipo 2. Il poliovirus di tipo 2 è conservato ormai solo nei laboratori. Non dobbiamo arrenderci tuttavia, e

### Corrispondenza

Chiara Azzari  
Servizio di Immunologia,  
Dipartimento di Scienze della  
Salute, Ospedale Pediatrico  
Universitario Meyer  
viale G. Pieraccini, 24  
50139 Firenze  
E-mail: chiara.azzari@unifi.it

## mortalità infantile in Italia: 1861 - 2008

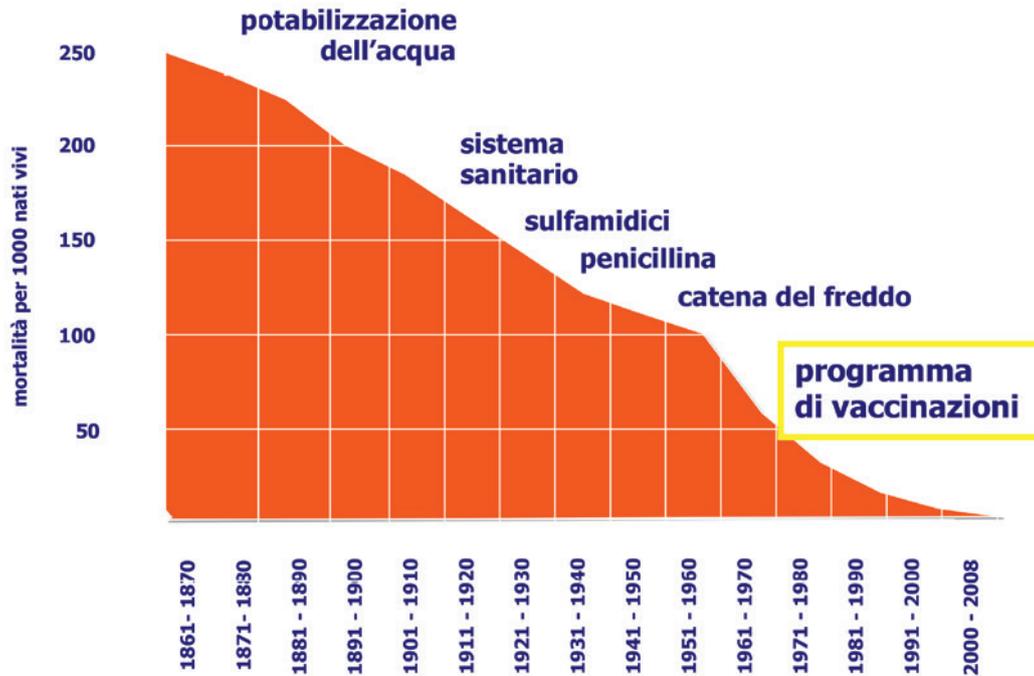


Figura 1. Riduzione della mortalità infantile in Italia negli ultimi 150 anni.

proprio ora che siamo a un passo dalla cancellazione dal mondo di una malattia che ha ogni anno determinato migliaia di morti e di invalidità permanenti, dobbiamo continuare con gli sforzi fatti fino a oggi.

Abbiamo certamente ridotto i casi di difterite, ma anche questa è una malattia tutt'altro che scomparsa e purtroppo casi di difterite ancora si manifestano non solo in paesi a basso reddito dove la malattia ancora causa epidemie con migliaia di malati e morti, ma anche in Europa e in nord America (nel 2015 3 casi in Canada, 1 in Danimarca, 1 in Svezia, 14 in Francia, 14 in Germania ... solo per parlare dei più vicini a noi) <sup>1</sup>.

Non dobbiamo certamente dimenticare la pertosse, che nell'anno 2015 ha causato oltre 140.000 casi (casi notificati, certamente i casi reali sono molti di più) con 89.000 morti solo nell'anno 2008 <sup>2</sup>. Non serve ricordare che la maggior parte, oltre il 90%, delle

morti si verifica nel primo anno di vita e oltre l'80% nel primo trimestre. Questo ci suggerisce che soltanto la vaccinazione della mamma in gravidanza può consentire una protezione nel bambino prima che inizi il rischio <sup>3</sup>. E come dice testualmente il *Center for Disease Control* "È importante che le donne siano vaccinate per la pertosse a **ogni** gravidanza" <sup>4</sup>.

### A quanti antigeni contemporaneamente può rispondere un lattante?

Per rispondere a questa domanda dobbiamo dare uno sguardo a quello che è lo sviluppo del sistema immunitario del bambino e dobbiamo iniziare a guardare quello che avviene durante la vita fetale.

Già sapevamo da molti anni che il bambino è capace di rispondere a un antigene molto prima della nascita e che cellule B e T attive sono presenti già a 14 settimane di gestazione <sup>5</sup>.

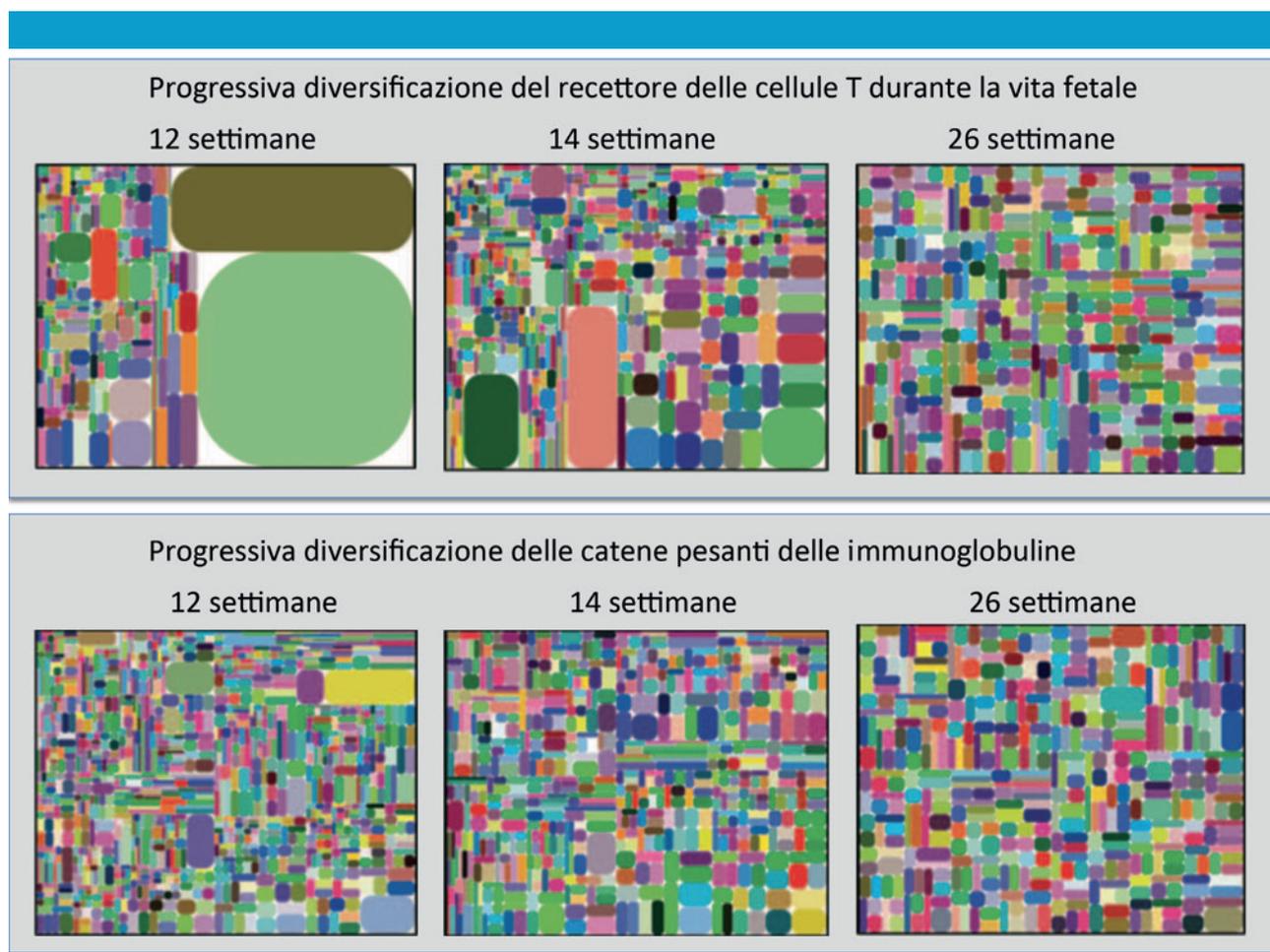
La capacità del sistema immunitario di riconoscere gli antigeni (di agenti patogeni o anche di vaccini) e di rispondere a essi dipende dalla presenza sul linfocita T di specifici recettori (recettori del linfocita T o TCR); nello stesso modo anche i linfociti B (produttori di anticorpi) devono essere capaci di produrre un vasto panorama di immunoglobuline diverse.

Durante la vita fetale questa diversificazione procede speditamente in modo che il bambino possa avere un corredo efficientissimo alla nascita. La maturazione del

sistema immunitario richiede quindi che sia presente, nel soggetto sano, un'ampia diversificazione delle cellule B e T. Quanto più grande è la diversificazione, tanto migliore sarà la capacità di rispondere a tutti gli antigeni estranei a cui saremo esposti.

Questa diversificazione, che porta alla produzione di miliardi di diversi TCR e miliardi di diverse immunoglobuline, inizia molto precocemente durante la vita fetale.

Uno studio recente, estremamente accurato e dettagliato <sup>6</sup> ha potuto dimostrare che già in un embrione di sole 12 settimane di vita è presente linfopoiesi ed è presente diversificazione dei TCR e delle immunoglobuline (Fig. 2).



**Figura 2.** Diversificazione del recettore delle cellule T (TCR) e delle catene pesanti delle immunoglobuline (Ig) durante la vita fetale. Ogni macchia indica un diverso tipo di TCR o di catena pesante delle Ig. È evidente come, a partire dalla 12<sup>a</sup> settimana di vita fetale fino alla 26<sup>a</sup> si abbia un grande aumento di diversificazione. Il livello raggiunto a 26 settimane è identico a quello raggiunto dal bambino nato a termine (da Rechavi et al., 2015 <sup>6</sup>, mod.).

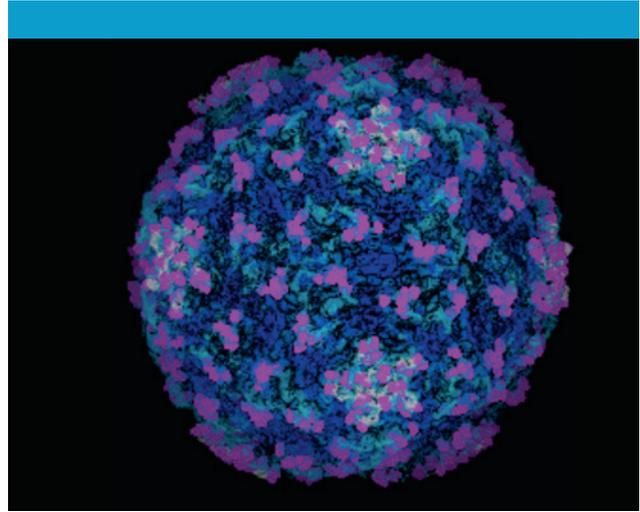
La diversificazione procede poi nelle settimane tanto che lo sviluppo del sistema immunitario del feto è già praticamente completo alla 26<sup>a</sup> settimana di vita fetale. Per quanto riguarda i TCR, infatti, non si ha differenza tra il livello raggiunto alla 26<sup>a</sup> settimana e il livello raggiunto nel neonato nato a termine.

Da questo studio possiamo capire che un neonato a termine, ma anche uno pretermine nato a 26 settimane di gravidanza, ha già una diversificazione di TCR tale che gli consente di rispondere adeguatamente a moltissimi antigeni contemporaneamente. Data la grande variabilità di TCR e di immunoglobuline, in teoria un neonato, sia a termine che pretermine, potrebbe essere in grado di rispondere anche a  $10^9$ - $10^{11}$  antigeni diversi <sup>5-7</sup>.

Sappiamo ormai da decenni di quanti linfociti abbiamo bisogno per rispondere a uno stimolo antigenico <sup>8</sup>. Offit <sup>9</sup> ha calcolato in dettaglio a quanti vaccini potrebbe rispondere un neonato e, con le predette attuali evidenze scientifiche, possiamo estenderlo sia ai nati a termine, che ai pretermine <sup>1</sup>: se ogni vaccino contenesse 100 antigeni e 10 epitopi per antigene (quindi 1000 epitopi per vaccino), considerando che un neonato possiede  $10^7$  cellule B per ogni mL di sangue, ne deriva che potrebbe rispondere a 10.000 vaccini contemporaneamente (ottenuto dividendo  $10^7$  per  $10^3$  epitopi per vaccino) <sup>8,9</sup>.

In realtà questa stima è molto conservativa, perché la maggior parte dei vaccini non contiene affatto 100 antigeni; ad esempio epatite B, tetano e difterite contengono solo 1 antigene per ciascuno e pertosse contiene solo 2 o 3 antigeni. Ma se anche ogni vaccino contenesse 100 antigeni e noi somministrassimo 10 vaccini insieme, in ogni modo non avremmo "scomodato" più dello 0,1% dei linfociti B.

Il nostro organismo è quindi in grado di rispondere, senza alcun problema, a multipli antigeni contemporaneamente. Questo perché fisiologicamente siamo costretti a fronteggiare multipli antigeni contemporaneamente. Quando il sistema immunitario viene in contatto con un patogeno, come ad esempio un virus influenzale, un rhinovirus o un virus dell'epatite, non produce un solo tipo di anticorpi, ma risponde contemporaneamente a tutti gli antigeni presenti nel virus in causa (Fig. 3). Nel caso dell'epatite B, ad esempio, il sistema immunitario risponde producendo anticorpi contro l'antigene di superficie S, contro gli antigeni pre-S, contro il core, contro la polimerasi, ecc. Vengono così, contemporaneamente, prodotti gli anticorpi anti-HBs, anti-HBe, anti-HBc, anti-preS1, anti-preS2, an-



**Figura 3.** Struttura esterna di un Rhinovirus. È evidente la molteplicità di antigeni diversi espressi sulla superficie.

ti-X, anti-pol ecc. È evidente che nel nostro quotidiano il sistema immunitario è continuamente portato a rispondere a multipli antigeni contemporaneamente, proprio perché ogni patogeno è formato da multipli antigeni. Un patogeno piuttosto diffuso, come lo *Streptococcus pyogenes*, possiede 1.865 proteine diverse <sup>10</sup> ed è dimostrata la produzione di anticorpi contro centinaia di essi; oggi si sa che almeno 21 antigeni sono in grado di stimolare contemporaneamente i linfociti T e B, tanto che vengono presi in considerazione per la formulazione di un candidato vaccino <sup>11</sup>. È evidente come l'impegno del sistema immunitario sia molto superiore quando incontra uno streptococco, rispetto a quando incontra un vaccino esavalente.

### Il vaccino esavalente e i bambini pretermine: esperienze di campo e dati dalla letteratura

I bambini nati pretermine presentano un aumentato rischio di ospedalizzazione e, se non vaccinati, presentano un aumentato rischio di mortalità e morbilità dovute a malattie prevenibili con vaccino, quali ad esempio le infezioni pneumococciche o la pertosse.

È molto importante pertanto che il calendario di vaccinazione venga rispettato nel modo più preciso possibile e che le vaccinazioni non vengano rimandate,

ma eseguite come previsto dal calendario vaccinale tenendo conto dell'età cronologica e non dell'età gestazionale<sup>12 13</sup>.

I Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta, GA, USA) parlando dei nati pretermine dichiarano testualmente "I vaccini devono essere iniziati secondo il calendario vaccinale sulla base dell'età cronologica del bambino. È stato dimostrato che i bambini pretermine rispondono adeguatamente ai vaccini usati nell'infanzia"<sup>12</sup>.

### La risposta al vaccino per l'epatite B

Uno studio del 1992 aveva dimostrato che bambini nati con un peso inferiore ai 2.000 g potevano avere

una ridotta risposta al vaccino dell'epatite B se vaccinati alla nascita<sup>14</sup>. Successivamente alcuni studi condotti in USA, Europa e Asia hanno dimostrato che né il basso peso alla nascita, né la nascita pretermine interferiscono con la risposta al vaccino<sup>15-17</sup>. In ogni caso innumerevoli studi hanno dimostrato che all'età di un mese invece, tutti i pretermine, indipendentemente dal peso alla nascita, sono in grado di rispondere perfettamente al vaccino dell'epatite B<sup>12 17-20</sup>. Pertanto, il problema si porrebbe solo per i nati da madre HBsAg positiva con peso inferiore ai 2.000 g alla nascita. La vaccinazione alla nascita viene richiesta infatti soltanto per i bambini nati da madre HBsAg positiva. In Italia, il calendario vaccinale prevede una dose alla nascita,

Vaccino	0gg-30gg	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13° mese	15° mese	⇨	6° anno	12°-18° anno	19-49 anni	50-64 anni	> 64 anni	Soggetti ad aumentato rischio	
DTPa**		DTPa		DTPa			DTPa				DTPa***	dTpaIPV	1 dose dTpa**** ogni 10 anni			(1)	
IPV		IPV		IPV			IPV				IPV						
Epatite B	EpB- EpB*	Ep B		Ep B			Ep B									(2)	
Hib		Hib		Hib			Hib									(3)	
Pneumococco		PCV		PCV			PCV								PCV+PPSV	(4)	
MPRV								MPRV			MPRV					(6)	
MPR								oppure MPR + V			oppure MPR + V					(5)	
Varicella																(6)	
Meningococco C								Men C <sup>†</sup>				Men ACWY coniugato				(7)	
Meningococco B*^		Men B	Men B		Men B			Men B									
HPV												HPV <sup>°</sup> : 2-3 dosi (in funzione di età e vaccino)			(8)		
Influenza															1 dose all'anno	(9)	
Herpes Zoster															1 dose#	(10)	
Rotavirus		Rotavirus## (due o tre dosi a seconda del tipo di vaccino)															
Epatite A																(11)	

	Cosomministrare nella stessa seduta
	Somministrare in seduta separata
	Vaccini per categorie a rischio

**Note:**

\*) Nei figli di madri HBsAg positive, somministrare entro le prime 12-24 ore di vita, contemporaneamente alle Ig specifiche, la prima dose di vaccino. Il ciclo va completato con la 2a dose a distanza di 4 settimane dalla prima; a partire dalla 3° dose, che deve essere effettuata dal 61° giorno, si segue il calendario con il vaccino combinato esavalente.

Figura 4. La vaccinazione anti-epatite B secondo il calendario vaccinale italiano 2017-2019. (da [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2571\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf), mod.). Per le altre note e approfondimenti, fare riferimento al file di origine.

seguita da una dose a distanza di un mese e, successivamente, come per tutti gli altri bambini, ulteriori tre dosi a 3, 5, 12 mesi utilizzando il vaccino esavalente (Fig. 4)<sup>21</sup>. Pertanto, il problema vaccino contro l'epatite B è in realtà un problema che non sussiste in Italia grazie al calendario vaccinale in vigore.

### La risposta al vaccino per l'*Haemophilus influenzae* tipo b

Studi effettuati negli anni '90 con vaccino monovalente anti-Hib hanno dimostrato che la produzione anticorpale contro l'Hib appare ridotta dopo le prime somministrazioni in bambini pretermine, soprattutto se nati prima delle 30 settimane<sup>22,23</sup>. A conclusione delle tre dosi che compongono il calendario vaccinale anti-Hib la differenza non era più evidente<sup>23</sup>. Considerando la grande severità delle infezioni da Hib nei bambini più piccoli, però, la conclusione degli autori era di non rimandare comunque in nessun caso l'inizio della prima somministrazione<sup>17,23</sup>. Studi successivi, effettuati con un lungo follow-up su soggetti pretermine<sup>24</sup> hanno poi dimostrato che nonostante i livelli anticorpali fossero più bassi nei bambini pretermine rispetto ai nati a termine, tuttavia si mantenevano all'interno del range protettivo. Non era pertanto considerato necessario alcun intervento aggiuntivo o alternativo.

Per quanto riguarda gli studi effettuati con vaccino esavalente, lo studio di Omeñaca et al.<sup>25</sup> con Infanrix Hexa® ha dimostrato una ridotta risposta anticorpale dei bambini nati pretermine per Hib (92,5% vs 97,8%) ed epatite B (93,4 vs 95,2%). Questi risultati hanno fatto sì che la scheda tecnica del vaccino riporti il suggerimento di effettuare nei pretermine una dose aggiuntiva, di usare cioè un calendario a 4 dosi.

### I vaccini esavalenti possono essere utilizzati nei nati pretermine: evidenze scientifiche e practice in Toscana

È molto utile a questo proposito guardare i risultati dell'esperienza di campo con la vaccinazione esavalente in Toscana: dall'inizio del 2007 al febbraio 2017, le relative coperture sono state sempre superiori al 90%. Inoltre, dal 2007 è attiva un'accurata sorveglianza delle malattie infettive batteriche pediatriche,

effettuata presso l'ospedale Meyer con tecnologie molecolari, pertanto estremamente sensibili. Tutti i casi di malattie batteriche invasive (meningite, sepsi) vengono inviati all'ospedale pediatrico Meyer.

Negli anni 2007-2015 è stato utilizzato in Toscana il vaccino Infanrix Hexa® con calendario a 3 dosi sia in nati a termine che pretermine.

Dal 2015 viene utilizzato Hexyon®, che viene somministrato in tutti i bambini, indipendentemente dal fatto che siano nati a termine o pretermine, con una scheda a tre dosi, ovvero 2 + 1 a 3, 5, 12 mesi di età.

Negli anni 2007-2017 (febbraio) sono nati in Toscana oltre 310.000 bambini. Stimando<sup>26</sup> una percentuale di nati pretermine di 6,8% e di 0,9% rispettivamente per i nati prima della 37<sup>a</sup> o prima della 32<sup>a</sup> settimana di gestazione, negli anni 2007-2017 sono nati in Toscana oltre 21.000 pretermine < 37 settimane e oltre 2.700 pretermine < 32 settimane. In teoria, se il titolo anticorpale indotto fosse stato troppo basso per essere protettivo in una significativa percentuale di nati pretermine, ci saremmo dovuti attendere un significativo aumento di casi di malattia invasiva da Hib nei nati pretermine. In realtà negli anni dal 2007 al 2017 si sono verificati soltanto due casi di malattia invasiva da Hib (una meningite con esiti permanenti e una sepsi), rispettivamente in una bambina figlia di genitori contrari alle vaccinazioni e in una bambina con difetto immunitario (ipogammaglobulinemia), che nonostante tutte le vaccinazioni non aveva prodotto nessun anticorpo specifico. Nessuno dei due casi era nato pretermine (Ricci S. e Azzari C. *Hexavalent vaccination in preterm babies: are dedicated schedules really needed? Ten years surveillance study on over 300.000 newborns. Submitted*). Nonostante che il vaccino Infanrix Hexa® presenti una limitazione sui pretermine, per i quali è prescritto un calendario a 4 dosi<sup>27</sup> in realtà l'esperienza sul campo effettuata su oltre 280.000 nati di cui 19.000 pretermine e in presenza di una accettabile copertura vaccinale hanno dimostrato che anche questo vaccino potrebbe essere utilizzato con lo stesso schema a tre dosi utilizzato per i nati a termine (vedere tabella vaccini esavalenti).

Peraltro, anche altri paesi, come ad esempio la Spagna<sup>28</sup> o la Polonia<sup>29</sup>, viene raccomandato l'utilizzo del vaccino esavalente in 3 dosi senza fare accenni a calendari differenziati per i pretermine.

Relativamente poi all'utilizzo di Hexyon® nei pretermine, utilizzato dal febbraio 2016 il problema non si

pone non solo per la mancanza di limitazioni o controindicazioni in scheda tecnica <sup>30</sup>, ma anche per il fatto che il vaccino Hexyon® contiene un dosaggio di antigene Hib più elevato e, come dimostrato negli studi di confronto in neonati a termine, induce risposte anticorpali protettive in una percentuale più elevata di bambini <sup>30</sup>. Questa differenza è già visibile dopo la seconda somministrazione (al 6° mese) <sup>31 32</sup>.

### La risposta al vaccino anti-pertosse

Molti studi condotti nel passato hanno dimostrato un buon profilo di immunogenicità e sicurezza per le componenti difterite, tetano e pertosse, così come anche per IPV, con una riduzione però della risposta a polio 3 in confronto ai polio 1 e 2 <sup>22 23 33</sup>. Per i vaccini esavalenti, nessun problema viene riscontrato nei neonati pretermine nella risposta contro difterite, tetano, pertosse e polio <sup>27 30</sup>.

In sostanza, considerato quanto detto sullo sviluppo del sistema immunitario del pretermine nel precedente paragrafo, considerate le raccomandazioni nazionali e internazionali, i lavori della letteratura fino a oggi pubblicati e l'esperienza di campo, si può concludere che i pretermine devono essere vaccinati senza ritardo e con lo stesso calendario utilizzato per i bambini nati a termine. Naturalmente, dato il rischio elevato di mortalità e morbilità associato alla nascita pretermine, il completamento del programma vaccinale con la dose dell'11°-12° mese è fondamentale. Inoltre, per ridurre il rischio di eventi avversi è sempre bene assicurarsi che il bambino pretermine non abbia problemi respiratori o circolatori, per i quali anche il pianto potrebbe causare crisi di apnea. Tuttavia, per riportare le parole della Società Italiana di Pediatria "È stato anche esautivamente riportato che questi eventi (apnea, bradicardia con desaturazione, n.d.a.) non hanno un effetto grave sul decorso clinico" <sup>34</sup>.

Inoltre, studi sulla persistenza a lungo termine della memoria immunitaria e degli anticorpi indotti a seguito della vaccinazione primaria in neonati vaccinati con Hexyon® o con Infanrix Hexa® (descritti nei relativi RCP) hanno mostrato, in entrambi i casi, un mantenimento dei livelli anticorpali al di sopra dei livelli di protezione accettati (soglie anticorpali di sieroprotezione) verso tutti gli antigeni contenuti nei rispettivi vaccini.

### La cosomministrazione con altri vaccini

Relativamente alla cosomministrazione, entrambi gli esavalenti possono essere somministrati con tutti gli altri vaccini, come dimostrato dai relativi studi di sviluppo e confronto. In aggiunta, nel *Pink Book*, la guida sulle vaccinazioni redatta dal CDC, si ribadisce come tutti i vaccini possano essere cosomministrati nella stessa seduta vaccinale, a meno che non sia esplicitamente indicato, in scheda tecnica, che la somministrazione è da evitare. Questo aspetto è fondamentale, dobbiamo infatti ricordare che nei vaccini, come nei farmaci, la *missing information* sulla cosomministrabilità di un vaccino non significa che tale associazione sia *off label*.

### Conclusioni

Pertanto, in considerazione delle evidenze disponibili, dei programmi di sorveglianza e di *effectiveness*, della *practice* consolidata in Italia e a livello internazionale, possiamo concludere che:

1. I neonati (a termine o pretermine) hanno un sistema immunitario capace di rispondere in modo adeguato ai vaccini e che il numero di antigeni in questi contenuti è di gran lunga inferiore alle potenzialità dell'organismo dei bambini.
2. Tutti i vaccini esavalenti disponibili:
  - sono indicati in tutti i nuovi nati, a prescindere dall'età gestazionale, con schedula 2 + 1, in linea con il PNPV;
  - determinano risposta immunitaria protettiva e duratura contro sei malattie (difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B e *Haemophilus influenzae* di tipo B) con un grande risparmio di iniezioni;
  - possono essere somministrati con gli altri vaccini pediatrici nella stessa seduta.
3. La somministrazione nei pretermine con la stessa schedula 2 + 1 non ha determinato, secondo quanto risulta da un'osservazione decennale su oltre 300.000 neonati vaccinati con Infanrix Hexa® o con Hexyon®, un incremento di casi di Hib in soggetti pretermine.

È importante infine ricordare che le malattie per le quali il vaccino esavalente determina protezione non sono affatto scomparse ed è quindi necessario rispettare il calendario di vaccinazione e in particolar modo l'età raccomandata.

## Bibliografia

- 1 World Health Organization. Diphtheria reported cases. [http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/globalsummary/time-series/tsincidence/diphtheria.html](http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/time-series/tsincidence/diphtheria.html)
- 2 World Health Organization. Immunization, vaccines and biological. Pertussis. [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vpd/surveillance\\_type/passive/pertussis/en/](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/pertussis/en/)
- 3 Poland GA, Schaffner W, Hopkins RH Jr. Immunization guidelines in the United States: new vaccines and new recommendations for children, adolescents and adults. *Vaccine* 2013;31:4689-93.
- 4 Center for Disease Control and Prevention. Pregnancy and whooping cough get the whooping cough vaccine while you are pregnant. <https://www.cdc.gov/pertussis/pregnant/mom/get-vaccinated.html>
- 5 Goldblatt D. Immunisation and the maturation of infant immune responses. *Dev Biol Stand* 1998;95:125-32.
- 6 Rechavi E, Lev A, Lee YN, et al. Timely and spatially regulated maturation of B and T cell repertoire during human fetal development. *Sci Transl Med* 2015;7:276ra25.
- 7 Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co 2014.
- 8 Cohn M, Langman RE. The protecton: the unit of humoral immunity selected by evolution. *Immunol Rev* 1990;115:9-147.
- 9 Offit PA, Quarles J, Gerber MA, et al. Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics* 2002;109:124-9.
- 10 <http://microbesonline.org/cgi-bin/genomeInfo.cgi?Id=293653> accessed April 28 2017
- 11 Mortensen R, Nissen TN, Fredslund S. Identifying protective *Streptococcus pyogenes* vaccine antigens recognized by both B and T cells in human adults and children. *Sci Rep* 2016;6:22030.
- 12 Center for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. General recommendations. Invalid contraindications to vaccination. Preterm birth. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/genrec.html> accessed April 28, 2017.
- 13 Crawford NW, Buttery JP. Preterm infants immunization. *Pediatr Child Health* 2010;20:297-301.
- 14 Lau YL, Tam AY, Ng KW, et al. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J Pediatr* 1992;121:962-5.
- 15 Patel DM, Butler J, Feldman S, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in healthy very low birth weight infants. *J Pediatr* 1997;131:641-3.
- 16 Losonsky GA, Wasserman SS, Stephens I, et al. Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization. *Pediatrics* 1999;103. Available at: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/103/2/e14>
- 17 Saari TN and Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Immunization of preterm and low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;112:193-8.
- 18 Blondheim O, Bader D, Abend M, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:F206-F208.
- 19 Belloni C, Chirico G, Pistorio A, et al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in term and preterm infants. *Acta Paediatr* 1998;87:336-8.
- 20 Golebiowska M, Kardas-Sobantka D, Chlebna-Sokol D, et al. Hepatitis B vaccination in preterm infants. *Eur J Pediatr* 1999;158:293-7.
- 21 Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019. P.53. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2571\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf) accessed 28 Aprile 2017.
- 22 Munoz A, Salvador A, Brodsky NL, et al. Antibody response of low birth weight infants to Haemophilus influenzae type b polyribosylribitol phosphate-outer membrane protein conjugate vaccine. *Pediatrics* 1995;96:216-9.
- 23 Kristensen K, Gyhrs A, Lausen B, et al. Antibody response to Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide conjugated to tetanus toxoid in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:525-9.
- 24 Kirmani KI, Lofthus G, Pichichero ME, et al. Seven-year follow-up of vaccine response in extremely premature infants. *Pediatrics* 2002;109:498-504.
- 25 Omeñaca F, Garcia-Sicilia J, García-Corbeira P, et al. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics* 2005;116:1292-8.
- 26 Rapporti ISTISAN. Esiti dei neonati di basso peso nelle terapie intensive neonatali partecipanti all'Italian Neonatal Network nel 2008. p.1. [http://www.iss.it/binary/publ/cont/11\\_44\\_web.pdf](http://www.iss.it/binary/publ/cont/11_44_web.pdf)
- 27 Infanrix Hexa. Scheda tecnica. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000296/WC500032505.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000296/WC500032505.pdf)
- 28 Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, et al. en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Immunisation schedule of the Spanish Association of Paediatrics: 2017 recommendations. *An Pediatr (Barc)* 2017;86:98.e1-98.e9.
- 29 Czajka H, Lauterbach R, Pawlik D. Vaccination of preterm infants by polyvalent vaccines: immunogenicity and safety - review of literature. *Dev Period Med* 2014;18:360-6.
- 30 Hexyon. Scheda tecnica. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130417125771/anx\\_125771\\_it.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130417125771/anx_125771_it.pdf)
- 31 EMA. Points to consider on switching between superiority and non-inferiority (p. 5/10). [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003658.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003658.pdf)
- 32 Vesikari T, Silfverdal S-A, Jordanov E. A randomized, controlled study of DTaP-IPV-HB-PTP-T, a fully liquid hexavalent vaccine, administered in a 3, 5 and 11-12 month schedule. [http://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2017/01000/A\\_Randomized,\\_Controlled\\_Study\\_of.20.aspx](http://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2017/01000/A_Randomized,_Controlled_Study_of.20.aspx)
- 33 D'Angio CT, Maniscalco WM, Pichichero ME. Immunologic response of extremely premature infants to tetanus, Haemophilus influenzae, and polio immunizations. *Pediatrics* 1995;96:18-22.
- 34 Società Italiana di Pediatria, Società Italiana di Neonatologia. Chiarimenti circa la schedula del vaccino esavalente Infanrix Hexa nei lattanti nati prematuri. <https://www.sip.it/wp-content/uploads/2016/03/Chiarimenti-su-vaccino-esavalente-e-prematuri-1.pdf>



da: Pasquale Comberiatì

*Clinica Pediatrica, Università di Verona, Italia;*  
*Children's Hospital Colorado, Pediatric Allergy Clinic, Denver, USA*  
E-mail: pasquale.comberiatì@gmail.com

## Epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy in children and young adults

S.M. Jones, S.H. Sicherer, A.W. Burks, D.Y. Leung, R.W. Lindblad, P. Dawson, A.K. Henning, M.C. Berin, D. Chiang, B.P. Vickery, R.D. Pesek, C.B. Cho, W.F. Davidson, M. Plaut, H.A. Sampson, R.A. Wood; Consortium of Food Allergy Research

*J Allergy Clin Immunol 2017 Apr;139(4):1242-1252.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.017.*

### Introduzione

L'allergia all'arachide (A-Ara) è tra le allergie alimentari più pericolose e con maggior impatto sulla qualità di vita dei pazienti, a causa della bassa probabilità di risoluzione spontanea e del rischio di reazioni anafilattiche gravi e anche fatali<sup>1,2</sup>. Attualmente non esistono trattamenti approvati per l'A-Ara e la gestione si limita all'eliminazione rigorosa dell'alimento dalla dieta e alla prescrizione di adrenalina auto-iniettabile per eventuali reazioni gravi. Ciononostante, il rischio di esposizioni accidentali rimane molto elevato, soprattutto in età pediatrica<sup>3</sup>.

Nell'ultimo decennio diversi studi hanno esaminato la possibile utilità dell'immunoterapia allergene-specifica per il trattamento dell'A-Ara. In questo contesto l'immunoterapia sottocutanea (SCIT) ha mostrato uno scarso profilo di sicurezza, mentre quella sublinguale (SLIT), sebbene ben tollerata, ha dimostrato di indurre modesti benefici clinici. L'immunoterapia orale (OIT) è ad oggi l'opzione maggiormente efficace, sebbene risulti una soluzione poco ottimale, per le frequenti reazioni avverse (con necessità anche di adrenalina), la bassa percentuale di raggiungimento di tolleranza a lungo termine, i tempi e i costi della procedura in termini di risorse sanitarie.

L'immunoterapia epicutanea (EPIT) è una modalità emergente per il trattamento dell'A-Ara, che prevede la somministrazione di proteine allergeniche dell'arachide per via epicutanea mediante un *patch* (cerotto) applicato sulla cute. L'EPIT ha dimostrato di essere una promettente alternativa in studi pre-clinici su animali e in uno studio pilota su bambini allergici al latte vaccino<sup>4</sup>. Dopo lo studio di fase I sulla sicurezza dell'EPIT nei soggetti con A-Ara<sup>4</sup>, in questo lavoro Jones e collaboratori ne hanno valutato l'efficacia desensibilizzante, la sicurezza e l'effetto immunomodulante dopo 52 settimane di trattamento.

### Metodi

Studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, in una popolazione americana di 74 bambini e giovani adulti (età 4-25 anni) con A-Ara, in cui sono state confrontate 2 dosi del patch *Viaskin Arachide* (VP) (DBV Technologies, Montrouge, France), rispettivamente di 100 mcg (VP100, 24 pazienti) e 250 mcg (VP250, 25 pazienti), rispetto al controllo placebo (25 pazienti).

Il patch veniva applicato sulla cute integra del braccio (> 11 anni) o dello spazio inter-scapolare (4-11 anni) per 24 ore, quindi veniva spostato in senso orario utilizzando 6 diverse aree cutanee. L'aderenza è stata valutata mediante un diario quotidiano. Condizione necessaria per partecipare allo studio era la presenza di sensibilizzazione IgE per arachide (skin prick test  $\geq 3$  mm o IgE specifiche per estratto > 0.35 kUA/L) e la positività del test di provocazione orale (TPO) ad una dose cumulativa  $\leq$  a 1044 mg di proteine di arachide (pari a ~ 4 arachidi).

L'obiettivo primario era l'efficacia dopo 52 settimane di trattamento, intesa come superamento di un TPO (in doppio cieco contro placebo) con una dose cumulativa di 5044 mg di proteina di arachide (pari a ~ 20 arachidi), oppure come aumento della dose tollerata di proteina di arachide  $\geq$  a 10 volte rispetto a quella assunta al TPO iniziale.

### Risultati

L'obiettivo primario è stato raggiunto unicamente come aumento della dose tollerata di 10 volte rispetto a quella basale, ottenuto nel 46% e 48% dei pazienti trattati con VP100 e VP250 rispettivamente, e nel 12% dei soggetti trattati con placebo.

In relazione all'obiettivo primario, il confronto tra i gruppi in studio ha mostrato un'efficacia statisticamente significativa del trattamento attivo rispetto al placebo, senza però alcuna differenza di efficacia tra le dosi VP100 e VP250.

Tuttavia, l'analisi *post hoc* ha rivelato che utilizzando una definizione più rigorosa di efficacia, solo circa il 20% dei soggetti trattati attivamente è riuscito a tollerare una dose di almeno 1044 mg di proteine di arachide a 52 settimane, mentre meno del 15% presentava la combinazione di tolleranza di almeno 1044 mg di proteine di arachide e aumento di 10 volte della dose assunta senza problemi. In entrambi questi casi, l'analisi non ha riscontrato differenze significative rispetto al gruppo placebo, né tra i 2 gruppi di trattamento attivo.

Inoltre nell'analisi stratificata per gruppi di età, gli autori non hanno riscontrato alcuna efficacia dei patch VP100 e VP250 nei soggetti di età > a 11 anni (28% dei partecipanti).

Relativamente al profilo di sicurezza, si sono verificati principalmente eventi avversi di grado lieve e limitati al sito di applicazione del patch (eritema, pomfi e prurito), che hanno interessato il 14% delle dosi placebo, rispetto a circa l'80% delle dosi VP100 e VP250. Nessuna delle reazioni avverse ha richiesto il trattamento con adrenalina e l'aderenza complessiva al trattamento è stata del 97%.

Relativamente agli effetti immunomodulanti, il trattamento con EPIT ha prodotto alcuni cambiamenti simili a quelli osservati con l'OIT, quali l'aumento dei livelli di IgG4 specifiche per arachide e del rapporto IgG4/IgE.

## Discussione

Questo di Jones e colleghi è il primo trial randomizzato e controllato che valuta in modo estensivo gli effetti e la sicurezza dell'EPIT nel trattamento dell'A-Ara. Nella popolazione in studio, l'EPIT ha mostrato un'efficacia modesta, ma significativa, nell'incrementare di 10 volte la dose tollerata di proteina di arachide, nei soggetti di età tra 4 e 11 anni. Considerando il buon profilo di sicurezza e di tolleranza, nonché di aderenza al trattamento, l'EPIT potrebbe rappresentare un'alternativa terapeutica per proteggere i bambini più piccoli dall'anafilassi da esposizione accidentale a tracce di arachide, un intervento in grado di migliorare la qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie.

Tuttavia il ridotto numero dei partecipanti, così come l'esclusione dallo studio di soggetti con storia di anafilassi grave (definita come precedente ipotensione, compromissione neurologica o necessità di ventilazione meccanica), potrebbe aver influito su i dati relativi alla sicurezza e all'aderenza. Sebbene infatti lo studio di fase I abbia dimostrato la sicurezza di questo trattamento, solo il 30% dei partecipanti presentava una storia di anafilassi grave ad arachide e tutti avevano un'età > a 18 anni<sup>4</sup>.

Un altro limite potenziale dell'EPIT con arachide è la sua efficacia limitata al gruppo di bambini più piccoli, soprattutto se confrontata con le altre modalità di immunoterapia attualmente in studio. Recentemente è stato dimostrato che nei bambini di età pre-scolare, l'OIT per arachide ha consentito di raggiungere un alto tasso di desensibilizzazione completa, con una percentuale relativamente ridotta di eventi avversi<sup>5</sup>.

Diversi aspetti rimangono ancora da chiarire prima che l'EPIT possa essere presa in considerazione nel trattamento dell'A-Ara. In particolare occorre definire il beneficio ottenibile da una dose più elevata di allergene o da una durata maggiore del trattamento. Lo studio attuale non ha evidenziato un vantaggio del VP250 rispetto al VP100, mentre sembrerebbe esserci un trend di maggior beneficio per trattamenti prolungati, in particolare nei soggetti più grandi. La successiva fase dello studio prevedrà un'analisi a 130 settimane di terapia, e potrà fornire risposte circa i possibili effetti del trattamento a lungo termine ed eventuali problematiche di aderenza, soprattutto nei giovani adulti. Infine, occorrerebbe valutare il mantenimento dell'efficacia dopo la sospensione dell'EPIT e il rapporto costo/beneficio dell'EPIT e dell'OIT, possibilmente in uno studio di confronto diretto con un numero consistente di pazienti.

## Conclusione

L'EPIT potrebbe essere impiegata nel trattamento iniziale dei bambini con A-Ara per aumentare la loro soglia di tolleranza. Tale procedura potrebbe ridurre il tasso di anafilassi da esposizione accidentale ed eventualmente favorire l'ammissione con maggior sicurezza a programmi di immunoterapia più efficaci come l'OIT.

## Bibliografia

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.

Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, et al. The natural progression of peanut allergy: resolution and the possibility of recurrence. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:183-9.

Fleischer DM, Perry TT, Atkins D, et al. Allergic reactions to foods in preschool-aged children in a prospective observational food allergy study. *Pediatrics* 2012;130:e25-32.

Jones SM, Agbotounou WK, Fleischer DM, et al. Safety of epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy: a phase 1 study using the Viaskin Patch. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1258-61.

Vickery BP, Berglund JP, Burk CM, et al. Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:173-81.

# RIAP



Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

# www.riaponline.it



*è on line il  
SITO WEB  
DEDICATO ALLA RIVISTA*

*Archivio  
Appuntamenti  
Informazioni per gli Autori  
Supplementi e Documenti ufficiali SIAIP*

*TUTTO COMPLETAMENTE  
OPEN ACCESS E GRATUITO*



*ISCRIVITI ALLA e-NEWSLETTER  
PER ESSERE SEMPRE INFORMATO SUI  
FASCICOLI E SULLE NOVITA'*

*Accedi a [www.riaponline.it](http://www.riaponline.it)  
sul tuo smartphone*



**PACINI  
EDITORE  
MEDICINA**

*[www.pacinimedica.it](http://www.pacinimedica.it)  
Nuovi spazi. Stessa qualità*