

RIAP

Organo Ufficiale della Società Italiana
di Allergologia e Immunologia Pediatrica



In questo numero:

editoriale

allergologia

La citologia nasale nella diagnostica e nel monitoraggio della rinite nel bambino

allergologia

Ipersensibilità ai farmaci anticonvulsivanti

allergologia • dermatologia

La Scuola dell'Atopia: considerazioni sulla metodologia e la sua realizzazione per il bambino con malattia allergica

domande frequenti in Immuno-Allergologia:

le Commissioni rispondono

Quiz allergia alimentare

Allergia al grano: approccio diagnostico

vaccini

Impatto della pertosse nella popolazione e strategie di prevenzione vaccinale

caso clinico

Grano e sistema immunitario: chi l'ha detto che il problema sia sempre la celiachia?

letto e commentato

Phenotypes of atopic dermatitis depending on the timing of onset and progression in childhood

quattro 2017 ■ anno XXXI

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

Carla Mastroilli

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente

Marzia Duse

Vice Presidente

Domenico Minasi

Tesoriere

Ahmad Kantar

Consiglieri

Elena Galli, Giovanni Battista Pajno, Diego Peroni,
Mariangela Tosca

Segretario

Enrico Properi

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

quattro 2017 ■ anno XXXI

www.riaponline.it

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

editoriale

Giampaolo Ricci, Salvatore Barberi 1

allergologia

La citologia nasale nella diagnostica e nel monitoraggio della rinite nel bambino

a cura della Commissione Rinosinusite e Congiuntivite della SIAIP

Cristiana Indolfi, Francesco Paolo Brunese, Dimitri Poddighe, Rossella Carello, Francesca Occasi, Anna Maria Zicari, Michele Miraglia del Giudice 2

allergologia

Ipersensibilità ai farmaci anticonvulsivanti

a cura della Commissione Farmaci e Allergia al Latte della SIAIP

Silvia Caimmi, Carmelo Pistone, Paolo Bottau, Fabrizio Franceschini, Giuseppe Crisafulli, Lucia Liotti, Diego G. Peroni, Francesca Saretta, Mario Vernich, Carlo Caffarelli 8

allergologia • dermatologia

La Scuola dell'Atopia: considerazioni sulla metodologia e la sua realizzazione per il bambino con malattia allergica

a cura del Gruppo di Lavoro SIAIP Scuola, Famiglia, Territorio

Lucetta Capra, Ermanno Baldo, Sandra Frateiacci, Simona De Simone, Luigi Terracciano, Maurizio Bigi, Giovanni Cavagni 16

domande frequenti in Immuno-Allergologia:

le Commissioni rispondono

a cura di Iride Dello Iacono

Quiz allergia alimentare • COMMISSIONE ALLERGIA ALIMENTARE (coordinatore Mauro Calvani) 22

vaccini

Impatto della pertosse nella popolazione e strategie di prevenzione vaccinale

Maria Francesca Piazza, Cecilia Trucchi, Chiara Paganino, Andrea Orsi, Filippo Ansaldo 28

caso clinico

Grano e sistema immunitario: chi l'ha detto che il problema sia sempre la celiachia?

Luca Pecoraro, Laura Tenero 44

letto e commentato

da: Mattia Giovannini

Phenotypes of atopic dermatitis depending on the timing of onset and progression in childhood

C. Roudit, R. Frej, M. Depner, et al. 47

inserto centrale

ALLERGIA AL GRANO: approccio diagnostico

a cura della Commissione Diagnostica della SIAIP

Simona Barni, Stefania Arasi, Carla Mastrotrilli, Davide Caimmi, Pasquale Comberciati, Lucia Diaferio, Umberto Pelosi, Francesco Paravati





Quest'ultimo numero che conclude il 2017, vede il completamento della "serie a puntate" sull'allergia alimentare.

Le nuove tecniche di diagnostica molecolare, hanno modificato in modo sensibile l'approccio clinico all'allergia alimentare, inclusa la possibilità di identificare i soggetti sui quali è possibile utilizzare l'adrenalina autoiniezzabile come farmaco salvavita.

Riteniamo estremamente utile la pubblicazione di questa serie di cartelle, ideata allo scopo di avere a disposizione una rapida, valida e fruibile guida. Un ringraziamento particolare, va pertanto a Francesco Paravati e alla Commissione Diagnostica Molecolare, da lui coordinata, per aver sintetizzato le notizie e gli aggiornamenti sulle principali allergie alimentari.

Le patologie connesse al grano sembrano creare particolari difficoltà diagnostiche in quanto, oltre alla malattia celiaca e alla classica allergia IgE-mediata, nell'ultimo decennio è emersa una nuova condizione clinica denominata "gluten hypersensitivity", di riscontro prevalente negli adulti e nei giovani, la cui diagnosi è resa difficoltosa dalla mancanza, ad oggi, di un esame diagnostico specifico. Questo "vuoto diagnostico" offre il fianco ad una serie di "percorsi diagnostici alternativi" che portano spesso a prescrizioni dietetiche del tutto inappropriate. Prestiamo attenzione quindi, in modo particolare nei bambini più piccoli, a non intraprendere dannose diete di esclusione.

Di grande attualità, il contributo del gruppo di lavoro su Scuola, Famiglia e Territorio coordinato da Giovanni Cavagni.

Nella nostra attività quotidiana di frequente ci confrontiamo con patologie croniche, nelle quali l'obiettivo principale è il controllo dei sintomi e non la risoluzione della malattia.

La cronicità determina un peso rilevante sulla qualità di vita del bambino e della famiglia e non per ultimo sull'aspetto economico. In particolare la dermatite atopica costituisce la più importante patologia cutanea dell'infanzia e impatta notevolmente la qualità di vita.

Nel 2010 è stato pubblicato il "Global Burden of Disease report" sulle malattie croniche; il report misura l'impatto sulla disabilità per 267 malattie: la dermatite atopica è risultata venticinquesima fra tutte, ma prima fra le malattie cutanee. Alla luce di questo dato, questo lavoro assume particolare rilevanza: è infatti necessaria la presenza di un team multidisciplinare che gestisca attraverso una visione più ampia della malattia, sia gli aspetti clinici e terapeutici, nonché l'aspetto educativo e il supporto per la famiglia.

Non poteva mancare, infine l'argomento vaccinazioni: ci occupiamo ancora di pertosse, con un articolo che mette in rilievo il suo impatto sulla popolazione, ma che si occupa anche di strategie preventive. Basta osservare i report regionali per trovare pochi ma sempre troppi, casi di neonati o lattanti morti per la pertosse: mortalità che è aumentata in seguito al drammatico calo della copertura vaccinale degli ultimi anni.

Anche gli altri lavori meriterebbero un commento più approfondito: segnaliamo in particolare le annotazioni di Mattia Giovannini per la rubrica "Letto e commentato" in quanto è nostra intenzione coinvolgere e valorizzare sempre di più i giovani nella realizzazione della rivista.

Per finire un augurio a tutti di trascorre in pace e serenità le festività Natalizie.

Giampaolo e Salvatore



La citologia nasale nella diagnostica e nel monitoraggio della rinite nel bambino

a cura della Commissione
Rinosinusite e Congiuntivite
della SIAIP

Cristiana Indolfi¹

Francesco Paolo Brunese²

Dimitri Poddighe³

Rossella Carello⁴

Francesca Occasi⁵

Anna Maria Zicari⁵

Michele Miraglia del Giudice¹
(coordinatore)

¹ Clinica Pediatrica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"; ² Pediatra di famiglia - ASL Caserta; ³ S.C. Pediatria, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia; ⁴ U.O. Allergologia Pediatrica, Ospedale San Pietro, Fatebenefratelli, Roma; ⁵ Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria Infantile, "Sapienza" Università di Roma

**Parole chiave: rinite,
rinopatie, citologia nasale,
rinocitogramma**

Corrispondenza

Michele Miraglia del Giudice
Clinica Pediatrica
via De Crecchio, 4
80138 Napoli
E-mail: michele.miraglia@unicampania.it

Abstract

Le linee guida ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) riportano una nuova e più completa classificazione delle rinopatie dove sono descritte numerose entità nosologiche ben codificate dal punto di vista della loro espressione cellulare come la forma neutrofila (NARNE), eosinofila (NARES), mastocitaria (NARMA) e l'ultima scoperta la forma eosinofilo – mastocitaria (NARESMA). L'utilizzo della citologia nasale, quale tecnica diagnostica, consente oggi la caratterizzazione di quasi tutte le forme di riniti croniche/ricorrenti che un tempo rientravano nella definizione di riniti vasomotorie. La tecnica citologica prevede il prelievo di cellule superficiali della mucosa nasale, la loro fissazione e la colorazione su vetrino e l'osservazione al microscopio. Il prelievo citologico può essere effettuato con un tampone sterile o con una piccola curretta mediante scraping. La citologia nasale consente quindi un notevole miglioramento diagnostico nell'ambito delle rinopatie e di conseguenza la possibilità di attuare una strategia terapeutica più mirata ed efficace.

Introduzione

Il termine rinite indica qualsiasi processo patologico infiammatorio a carico della mucosa nasale. Dal punto di vista clinico, la rinite è definita dalla presenza di due o più dei seguenti sintomi: rinorrea, starnutazioni, prurito nasale, congestione/ostruzione nasale. La durata dei sintomi, inferiore o superiore ai dieci giorni, definisce una rinite come acuta o cronica, rispettivamente. Le riniti acute riconoscono un'eziologia infettiva, nella maggior parte dei casi di tipo virale. Le riniti croniche, invece, sono causate da un'infezione in una minoranza dei casi e generalmente sono associate a un coinvolgimento dei seni paranasali, corrispondente quindi a una condizione di rinosinusite acuta o cronica ¹.

Sia nella popolazione pediatrica che in quella adulta, la eziopatogenesi più frequente di rinite cronica è rappresentata dalla rinite allergica. Tuttavia, in molti casi, la rinite cronica non è associata ad alcuna sensibilizzazione allergica e pertanto si parla di rinite non allergica ².

Le linee guida ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) riportano una nuova e più completa classificazione delle rinopatie dove sono descritte, tra le forme vasomotorie "non allergiche", le rinopatie a espressione "cellulare", entità nosologiche ben codificate:

Neutrofila (NARNE), Eosinofila (NARES), Mastocitaria (NARMA) e l'ultima scoperta la forma Eosinofilo – Mastocitaria (NARESMA) (Fig. 1).



Figura 1. Classificazione delle rinopatie secondo Gelardi; da Linee Guida Aria www.progetto-aria.it.

Già alla fine del 1800 Gollash e von Mihalkovics per primi hanno descritto gli aspetti microscopici della mucosa nasale. Dopo alcune decadi di scarso interesse, negli anni '70 lo studio della citologia nasale ha avuto un rapido e progressivo sviluppo in rapporto al suo maggiore utilizzo per valutare gli effetti di farmaci o di stimoli sulla mucosa nasale. La citologia nasale è una metodica diagnostica di grande utilità in ambito rinoallergologico in quanto permette di rilevare variazioni cellulari di un epitelio esposto a irritazioni (fisico-chimiche) acute o croniche, o flogosi di diversa natura (virale, batterica, fungina o parassitaria). In rapporto a tali motivazioni da circa un secolo tale metodica riscuote interesse sia in ambito clinico che scientifico. Infatti numerosa è stata la letteratura scientifica riguar-

dante lo studio citologico nelle patologie nasali, e in particolare delle rinopatie vasomotorie allergiche e non allergiche, che ha determinato un notevole contributo al chiarimento dei meccanismi fisiopatologici alla base di numerose rinopatie. Ad incrementare l'interesse per la metodica hanno contribuito due fattori: la semplicità con cui vengono realizzati i prelievi e la scarsa invasività, fattori entrambi che consentono la ripetizione dell'esame, indispensabile nel follow-up delle patologie vasomotorie e nel monitoraggio dell'efficacia di alcuni trattamenti medico-chirurgici³. L'utilizzo della citologia nasale, quale tecnica diagnostica, consente oggi la caratterizzazione di quasi tutte le forme di riniti croniche /ricorrenti che un tempo rientravano nella definizione di riniti vasomotorie⁴.

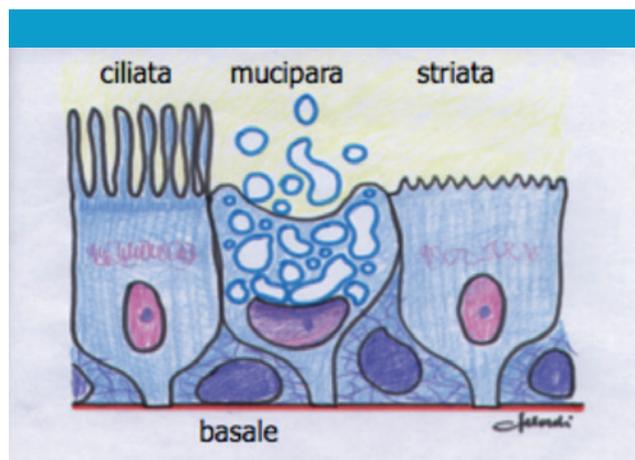


Figura 2. Mucosa nasale: epitelio pseudostratificato ciliato composto da cellule ciliate, mucipare, striate e basali (immagine gentilmente concessa da Gelardi M. da "Atlante di Citologia Nasale per la diagnosi differenziale delle rinopatie" Gelardi M, II ediz. 2012 edi.ermes s.r.l. - Milano).

Cenni di tecnica citomicroscopica della mucosa nasale

La mucosa nasale è costituita da un epitelio pseudostratificato ciliato composta da cellule ciliate, mucipare, responsabili della continua secrezione di muco, striate e basali (Fig. 2).

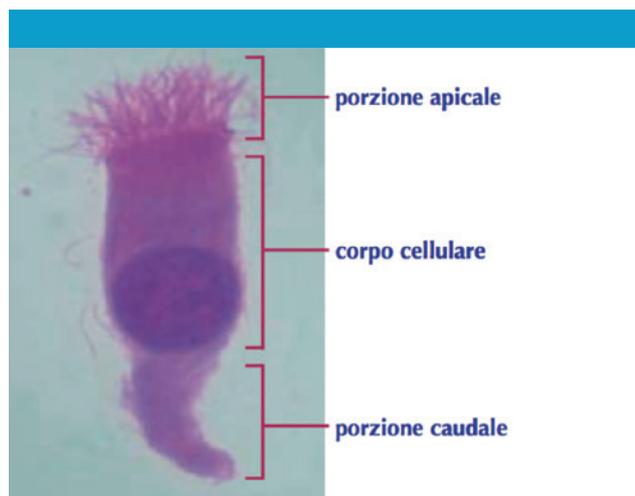


Figura 3. Suddivisione della cellula ciliata (colorazione MGG, 1000x con FIC 2x) (immagine gentilmente concessa da Gelardi M. da "Atlante di Citologia Nasale per la diagnosi differenziale delle rinopatie" Gelardi M, II ediz. 2012 edi.ermes s.r.l. - Milano).

La cellula ciliata è l'elemento cellulare più differenziato della mucosa nasale e, in associazione alla cellula mucipara, rappresenta la prima linea di difesa delle vie aeree (Fig. 3).

Il rinocitogramma normale è rappresentato dalle sole cellule che compongono la mucosa nasale e qualche raro neutrofilo. Le cellule ciliate e mucinose contribuiscono entrambe alla clearance mucociliare, che rappresenta la prima linea di difesa, innata, delle vie aeree. Il normale rapporto tra cellule ciliate e mucinose è di circa 4:1. In condizioni normali, soggetti sani senza alcuna patologia delle vie nasali, solo quattro citotipi sono identificati nella citologia nasale: cellule ciliate, cellule mucinose, cellule basali e cellule striate; solo occasionalmente possono essere visualizzati dei neutrofili sparsi.

Il riscontro, nel rinocitogramma, di eosinofili, mastcellule, batteri, spore ed ife micotiche, costituisce già un chiaro segno di patologia ⁵ (Fig. 4).

La tecnica citologica prevede i seguenti momenti: prelievo, processazione, che comprende la fissazione, la colorazione e l'osservazione microscopica. Il prelievo citologico consiste nella raccolta di cellule superficiali della mucosa nasale tramite l'ausilio di un tampone sterile oppure di una piccola curette (scraping) in materiale plastico monouso (Rhino-probe) ⁶.

| Elemento cellulare | colorazione |
|---------------------------------|--|
| Citoplasma | Basofilo: dall'azzurro cielo al blu scuro; Acidofilo: rosa |
| Nucleo | Rosso-violetto (basicromatina) e in rosa (ossicromatina). |
| Secrezione mucosa | Basofilo: dall'azzurro cielo al blu scuro; Acidofilo: rosa-violetto |
| Granuli neutrofili (neutrofili) | Beige - rosato |
| Granuli acidofili (eosinofili) | Arancione |
| Granuli basofili (mastcellule) | Viola scuro |
| Batteri | Blu scuro |
| Spore fungine | Viola con rinforzo periferico |

Figura 4. Cellule della immunoflogosi (Immagine gentilmente concessa da Gelardi M. da "Atlante di Citologia Nasale per la diagnosi differenziale delle rinopatie" Gelardi M, II ediz. 2012 edi.ermes s.r.l.-Milano).

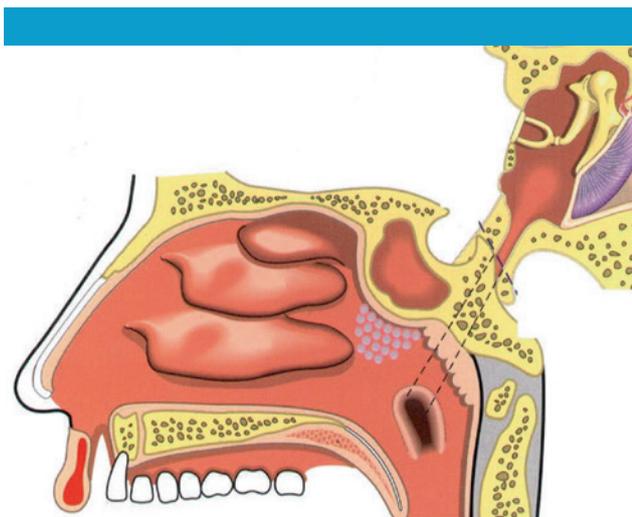


Figura 5. Principale sito di campionamento: terzo medio del turbinato inferiore. (Immagine gentilmente concessa da Gelardi M. da "Atlante di Citologia Nasale per la diagnosi differenziale delle rinopatie" Gelardi M, II ediz. 2012 edi.ermes s.r.l. - Milano).

Recentemente uno studio condotto da Pipolo et al su 208 bambini avrebbe dimostrato la superiorità, sotto il profilo diagnostico della metodica di utilizzo dello "nasal scraping" rispetto al "cotton nasal swab" ⁷.

Il campionamento va effettuato in corrispondenza della porzione media del turbinato inferiore, sede del giusto rapporto tra cellule ciliate e mucipare (1/4 a favore delle ciliate) (Fig. 5).

Una volta effettuato il campionamento, il materiale cellulare presente sul tampone o nel Rhino-probe viene disteso su un vetrino portaoggetti e fissato mediante la metodica di May Grunwald-Giemsa (MGG). Tale metodo di colorazione è in grado di colorare tutte le componenti cellulari della mucosa nasale, le cellule dell'immunoflogosi (neutrofili, eosinofili, linfociti e mastcellule), batteri, spore micotiche e ife fungine.

La tecnica di colorazione richiede un tempo complessivo di circa 30 minuti anche se oggi sono disponibili sistemi di colorazione rapida (MGG QUICK STAIN – Bio Optica) che in 20-30 secondi permettono una discreta colorazione. L'osservazione del vetrino viene effettuata mediante l'utilizzo di un microscopio ottico, dotato di un obiettivo capace di ingrandire sino a 1000X. Per l'analisi del rinocitogramma si procede con una lettura per campi (non meno di 50), al fine di reperire gli elementi cellulari importanti ai fini della diagnosi (eosinofili, ma-

stcellule, neutrofili, batteri, spore, ecc.), calcolando, al termine della lettura, la percentuale di essi ⁸.

Importanza del ruolo della citopatologia nasale nella diagnostica e nel monitoraggio delle rinopatie

In ambito pediatrico le patologie nasali di più frequente riscontro sono le rinopatie infettive e quelle che rientrano nel grande capitolo delle riniti vasomotorie.

Le riniti infettive sono caratterizzate dalla presenza nell'essudato nasale di diverse popolazioni cellulari, residenti o circolanti (prevalentemente neutrofili, linfociti e rari macrofagi) accompagnati da batteri sia extra che intracellulari.

In associazione a batteri e neutrofili di solito si riscontrano anche le seguenti anomalie: diminuito numero di cellule ciliate, aumento di cellule calciforme mucipare, cellule metaplasiche e platicellulare, aumento di macrofagi, linfociti e plasmacellule.

Il paziente affetto da rinite allergica, stagionale o perenne, presenta dal punto di vista microscopico un'infiltrazione mucosa di cellule dell'immunoflogosi (eosinofili, mastcellule, neutrofili e linfociti), che in seguito al rilascio di numerosi mediatori chimici determina i principali sintomi che caratterizzano la malattia IgE mediata (prurito, congestione, rinorrea, starnutazione, lacrimazione).

Nelle riniti perenni, ad esempio da Dermatofagoidi, si realizza una condizione cellulare di "Flogosi minima persistente" caratterizzata da infiltrazione neutrofila ed in minima parte eosinofila che si traduce clinicamente in una sintomatologia sub-cronica dove i sintomi dominanti sono l'ostruzione nasale e la rinorrea mucosa ^{9 10}.

Nelle riniti stagionali il rinocitogramma si modificherà a seconda se il paziente verrà esaminato durante, oppure fuori dal periodo pollinico.

Nell'ambito delle rinopatie croniche, il capitolo delle riniti vasomotorie non allergiche risulta ancora di difficile inquadramento, trattandosi di patologie su base "cellulare" ed attualmente il gold standard diagnostico è rappresentato solo ed esclusivamente dall'esame citologico della mucosa nasale. Il gruppo delle riniti vasomotorie non allergiche o cellulari come già accennato in precedenza, è poliedrico

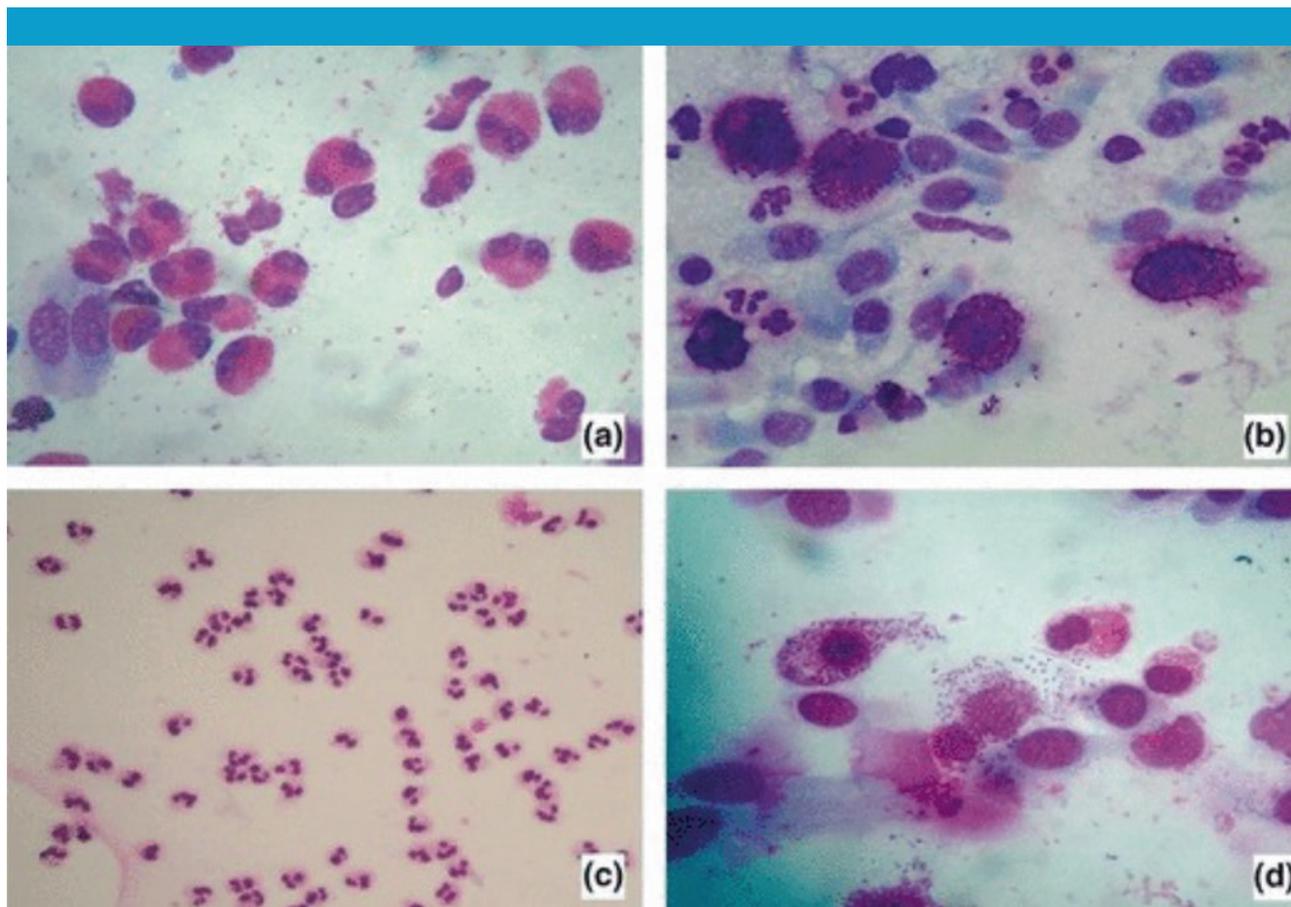


Figura 6. NARES, NARMA, NARNE, e NARESMA. Eosinofili (a), mastcellule (b), neutrofili (c), e mast cellule associate a eosinofili (d). Staining MGG, 1000x magnification. (Immagine gentilmente concessa da Gelardi M. da "Atlante di Citologia Nasale per la diagnosi differenziale delle rinopatie" Gelardi M, II ediz. 2012 edi.ermes s.r.l. - Milano).

e comprende la NARNE, NARES, NARMA e NARESMA^{11 12} (Fig. 6).

La NARNE è caratterizzata microscopicamente da infiltrazione neutrofila (> del 50%) accompagnata da una sintomatologia meno intensa caratterizzata da rinorrea catarrale, bruciore e congestione nasale. La NARES è caratterizzata da infiltrazione eosinofila della mucosa (50-70%) e sintomi rinitici ma con RAST negativo. Spesso, come per la NARMA e la NARESMA, si accompagna a poliposi nasale e/o asma e/o ASA sensibilità. La NARMA presenta mastcellule nella mucosa nasale e un quadro clinico-sintomatologico molto intenso. La NARESMA è un'entità descritta più recentemente che si associa più frequentemente a poliposi nasale, asma, rinosinusiti e a disturbi del sonno. La NARESMA-NARES e NARMA rispondono tutte mol-

to bene alla terapia corticosteroidica sia topica che sistemica, e come per tutte le rinopatie vasomotorie, necessitano di controlli clinico-citologici ravvicinati nel tempo. Inoltre, essendo patologie croniche, necessitano di trattamenti terapeutici cronici e continui follow-up personalizzati, rivolti al controllo dei sintomi e alla prevenzione delle complicanze. L'impiego della citologia nasale è risultato importante anche nel trattamento delle riniti allergiche. Recentemente è stato pubblicato uno studio condotto su 468 pazienti affetti da rinite allergica, suddivisi in diverse categorie a seconda della quantità di cellule infiammatorie presenti e la percentuale di neutrofili ed eosinofili. L'impiego della citologia nasale in questo studio avrebbe dimostrato la sua importanza della percentuale di neutrofili sia nella sottotipizzazione che nel trattamento specifico

delle riniti allergiche¹³. La citologia nasale, inoltre, ha dato un ulteriore importante contributo nell'ambito della diagnostica delle rinopatie introducendo il concetto di "Sovrapposizione" di più entità nosologiche (ad esempio: Rinite allergica associata a NARES). La clinica di questi pazienti sarà caratterizzata, contrariamente all'evidenza della positività solo di alcuni allergeni "stagionali", da una persistente sintomatologia rinitica anche al di là della stagione "patologica". In questi casi la citologia nasale può essere di importante aiuto nello smascherare la base infiammatoria di questa condizione. La possibilità di riconoscere tali condizioni cliniche evita impostazioni terapeutiche errate. Le riniti "sovrapposte" sono caratterizzate da una sintomatologia rinitica perenne anche al di fuori della stagione pollinica dell'allergene corrispondente e necessitano infatti di trattamenti terapeutici mirati e personalizzati (cicli di corticosteroidi nasali, a volte anche sistemici, antistaminici, antileucotrienici, ecc.). È necessario infatti ricordare che i pazienti affetti da "Riniti sovrapposte" possono trarre meno benefici dalla sola immunoterapia specifica, proprio per il mancato effetto della stessa sulla componente non IgE mediata della rinite^{14 15}.

Conclusioni

La rinite cronica è una patologia comune in età pediatrica con una prevalenza stimata del 40% e la forma allergica risulta essere la forma più frequente ma almeno il 25% di esse sembra essere di natura non allergica per cui, considerando che la diagnosi è cellulare, ben si comprende come attualmente sia importante ricorrere routinariamente a indagini diagnostiche strumentali indispensabili per una precisa diagnosi rinoallergologica (anamnesi, prick test, endoscopia, citologia nasale, rinomanometria, kit diagnostici per test di provocazione nasale specifici. ecc.). In assenza di tali procedure diagnostiche potrebbe essere ancora molto sottostimata la diagnosi di rinite non allergica cellulare e di conseguenza delle riniti sovrapposte.

La citologia nasale può essere considerata un moderno e standardizzato metodo di campionamento, colorazione ed interpretazione dei risultati. Pertanto, sarebbe auspicabile che la citologia nasale entri in modo sistematico tra le indagini indispensabili per poter definire una diagnosi precoce ed esatta e di conseguenza attuare una più mirata ed efficace strategia terapeutica evitando da un lato le possibili numerose complicanze e dall'altro assicurare una migliore qualità di vita al paziente.

Bibliografia

- Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(Suppl):103-15.
- Scadding GK. Non-allergic rhinitis, diagnosis and management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:15-20.
- Gelardi M, Marseglia GL, Licari A, et al. Nasal cytology in children: recent advances. *Ital J Pediatr* 2012;38:51.
- Nespoli L, De Amici M. I test allergologici. *Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2017, p. 462.
- Gelardi M, Cassano P, Cassano M, et al. Nasal cytology: description of hyperchromatic supranuclear stria as a possible marker for the anatomical and functional integrity of the ciliated cell. *Am J Rhinol* 2003;5:263-8.
- Meltzer EO, Jalowayski AA. Nasal cytology in clinical practice. *Am J Rhinol* 1988;2:47-54.
- Pipolo C, Bianchini S, Barberi S, et al. Nasal cytology in children: scraping or swabbing? *Rhinology* 2017; May 10 (abstract)
- Gelardi M, Incorvaia C, Passalacqua G, et al. The classification of allergic rhinitis and its cytological correlate. *Allergy* 2011;66:1624-5.
- Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, et al. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in asymptomatic rhinitis patients with allergy due to mites. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:9/1-9/9.
- Ricca V, Landi M, Ferrero P, et al. Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:54-7.
- Poddighe D, Gelardi M, Licari A, et al. Non-allergic rhinitis in children: Epidemiological aspects, pathological features, diagnostic methodology and clinical management. *World J Methodol* 2016;6:200-13.
- Gelardi M, Iannuzzi L, Quaranta N, et al. NASAL cytology: practical aspects and clinical relevance. *Clin Exp Allergy* 2016;46:785-92.
- Chen J, Zhou Y, Zhang L, et al. Individualized treatment of allergic rhinitis according to nasal cytology. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:403-9.
- Gelardi M. "Overlapped rhinitis": a real trap for rhinoallergologists. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2014;46:234-6.
- Gelardi M, Fiorella ML, Fiorella R, et al. When allergic rhinitis is not only allergic. *Am J Rhinology* 2009;23:312-5.



Ipersensibilità ai farmaci anticonvulsivanti

a cura della Commissione
Farmaci e Allergia al Lattice
della SIAIP

Silvia Caimmi¹

Carmelo Pistone¹

Paolo Bottau²

Fabrizio Franceschini³

Giuseppe Crisafulli⁴

Lucia Liotti⁵

Diego G. Peroni⁶

Francesca Saretta⁷

Mario Vernich⁸

Carlo Caffarelli⁹ (coordinatore)

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

Parole chiave: ipersensibilità ai farmaci, antiepilettici, reazioni cutanee severe

Questo articolo, nella versione estesa, è disponibile su www.riaponline.it al seguente link: <https://goo.gl/7ugMBQ>



Corrispondenza

Silvia Caimmi

IRCCS Policlinico San Matteo. S.C. Pediatria, Università di Pavia
E-mail: s.caimmi@smatteo.pv.it

Abstract

Le reazioni di ipersensibilità nei confronti dei farmaci antiepilettici sono molto frequenti anche nella popolazione pediatrica. Importante per il clinico riconoscere i primi sintomi ed essere in grado di sostituire la molecola in causa con un'alternativa che non cross-reagisca con la molecola stessa, riuscendo tuttavia a trattare la patologia di base.

Per definizione sono reazioni non prevedibili e attivano uno specifico meccanismo del sistema immunitario, che nel caso degli antiepilettici è nella maggior parte dei casi un meccanismo ritardato tramite i linfociti T. La gravità delle manifestazioni è variabile, con delle possibili sequele a lungo termine o con la necessità di trasferimento anche dei piccoli pazienti nei centri Grandi Ustionati per la gestione in acuto di alcune forme severe.

È necessaria un'accurata valutazione allergologica per definire la causa della molecola, soprattutto nel caso di politerapie e nelle forme meno gravi è possibile sottoporre il paziente a desensibilizzazione nei confronti della molecola in causa.

Introduzione

Le reazioni avverse causate dai farmaci antiepilettici sono molto comuni, interessano fino al 61% dei pazienti trattati e rappresentano la causa principale del fallimento della terapia essendo responsabili del 40% dei casi di interruzione ¹. Perucca e Gilliam hanno distinto tali reazioni in 5 tipi (Tab. I, vedi <https://goo.gl/7ugMBQ>): acute e correlate alle proprietà del farmaco (tipo A), idiosincrasiche (tipo B), croniche (tipo C), ritardate (tipo D), secondarie alle interazioni farmacologiche (tipo E). Nella maggior parte dei casi si tratta di manifestazioni benigne, sotto forma di esantemi morbilliformi generalizzati (50-95% dei casi) e di orticaria (5-22% dei casi) e regrediscono spontaneamente nel giro di pochi giorni dopo la sospensione del trattamento ³. In alcuni casi (1 su 10000), tuttavia, insorgono reazioni mucocutanee avverse severe con potenziale coinvolgimento d'organo e rischio per la vita dell'individuo.

Nonostante gli effetti avversi a PHT, PB e CBZ siano ben documentati e siano disponibili farmaci più moderni con un miglior profilo di tollerabilità, il loro basso costo e la loro efficacia ne giustificano l'uso tuttora esteso. In aggiunta, gli antiepilettici di seconda e terza generazione sono attualmente approvati solo nella terapia di pazienti in età adulta e, nonostante sia crescente l'evidenza della loro potenziale efficacia nei bambini, soprattutto in quelli di età superiore ai 12 anni, l'utilizzo di tali farmaci nella popolazione pediatrica rimane tuttora off-label ⁴ (Tab. II, vedi <https://goo.gl/7ugMBQ>).

Manifestazioni cliniche

Rash cutanei

Le eruzioni cutanee benigne correlate all'assunzione degli antiepilettici sono solitamente descritte come puntiformi, non confluenti, di aspetto morbilliforme o ma-

culopapulare e pruriginose. Compaiono tipicamente tra il quinto giorno e l'ottava settimana dall'inizio della terapia. Il coinvolgimento del viso è solitamente minore e non si associa edema facciale o del collo. Questi rash sono più comuni con gli antiepilettici aromatici e con la LTG. Nel 40-80% dei casi si verificano in seguito al passaggio da un antiepilettico a un altro; da ciò si può dedurre che sia presente un elevato livello di cross-reattività³.

Eruzioni fisse

Le eruzioni fisse da farmaci sono reazioni cutanee relativamente comuni, che ricorrono rapidamente (nel giro di poche ore) a livello del medesimo sito cutaneo o mucoso a d ogni tentativo di reintroduzione del farmaco

responsabile. Appaiono spesso come placche rotonde o ovali, nettamente demarcate, da rosse a bluastre, leggermente rilevate e dal diametro che va da pochi millimetri a diversi centimetri. L'intervallo in cui le eruzioni fisse da farmaci si manifestano è tipicamente di 1-2 settimane dall'esposizione, ma possono presentarsi più rapidamente in seguito ad una riesposizione allo stesso farmaco. Localizzazioni anatomiche comuni includono labbra, mani e genitali (specialmente negli uomini). Con riferimento ai farmaci antiepilettici, le eruzioni fisse da farmaci si verificano di solito in seguito all'assunzione di CBZ.

SJS, TEN e DRESS (Tabb. III, IV)

Tabella III. Principali caratteristiche delle reazioni mucocutanee avverse severe (da Darlenski et al., 2015⁵, mod.).

| | SJS | SJS/TEN | TEN | DRESS |
|---------------------------------|--|---|---|--|
| Esordio | Da alcuni giorni a 3 settimane | | | Da 3 a 8 settimane |
| Lesioni cutanee | Eritema scuro e lesioni a bersaglio (< 10% della superficie totale) Erosioni mucose | Eritema scuro e lesioni a bersaglio (11-29% della superficie totale) Erosioni mucose | Eritema scuro e lesioni a bersaglio, erosioni, distacco bolloso dell'epidermide (> 30% della superficie totale; segno di Nikolsky positivo) Coinvolgimento mucoso severo | Rash maculopapulare generalizzato, edema facciale, esfoliazione, bolle |
| Coinvolgimento sistemico | Spesso: febbre, malessere, artralgie, laringite, faringite, uretrite, proctite, tracheobronchite, nefrite tubulare | | Sempre: febbre, malessere, artralgie, bronchite, polmonite, coinvolgimento oculare (congiuntivite, cheratite, ulcerazioni, ectropion ed entropion, simblefaron), sanguinamento gastrointestinale, esofagite | Febbre, linfadenopatia, epatite, nefrite interstiziale, polmonite interstiziale, miosite, cardite, pancreatite, encefalite, meningite, colite, tiroidite |
| Dati di laboratorio | Infrequente elevazione di PCR, VES e transaminasi | | Fattori prognostici negativi: neutropenia e linfopenia, VES elevata, ipoproteinemia, ipoalbuminemia | Eosinofilia, leucocitosi con linfociti atipici, transaminasi elevate, positività sierologica per HHV-6 |

Tabella IV. Manifestazioni cliniche della DRESS causata da assunzione di farmaci antiepilettici (da Peyrière et al., 2006⁷, mod.).

| Caratteristiche cliniche | Frequenza di presentazione |
|---|--|
| Lesioni cutanee, tipicamente rash infiammatorio maculopapulare diffuso o eritrodermia | 80-100% |
| Febbre | 60-100% |
| Eosinofilia | 58-100% dei casi di assunzione di PB, PHT e CBZ 0-21% dei casi di assunzione di LTG |
| Interessamento epatico (prevalentemente necrosi epatocellulare) | > 60% |
| Interessamento cardiaco (pericardite, tachicardia) | < 10% dei casi di assunzione di PHT e CBZ |
| Lesioni cutanee tipiche di SJS, TEN o eritema multiforme | Rare |
| Coinvolgimento renale e polmonare | Raro |

Patogenesi

I meccanismi patogenetici delle reazioni avverse ai farmaci possono generalmente essere distinti in 3 tipi ⁶: 1) tossicità diretta da parte del farmaco o di un suo metabolita; 2) reazioni da ipersensibilità; 3) meccanismi farmacologici *off-target*, cioè causati dall'interazione del farmaco o di un suo metabolita con un sistema differente da quello verso cui il farmaco stesso sarebbe originariamente diretto (Tab. V, vedi <https://goo.gl/7ugMBQ>).

Reazioni da ipersensibilità

Le reazioni da ipersensibilità rappresentano il meccanismo patogenetico più frequentemente coinvolto nelle reazioni avverse ai farmaci antiepilettici. Secondo la classificazione classica di Gell e Coombs, esse sono distinte in 4 tipi (Tab. VI, vedi <https://goo.gl/7ugMBQ>). A differenza di quanto si pensasse in passato, solo una parte delle reazioni avverse ai farmaci antiepilettici è da ascrivere a reazioni da ipersensibilità di tipo I e III, mentre sembra che gran parte di esse sia mediata da reazioni da ipersensibilità cellulo-mediata (tipo IV). L'esame istopatologico delle lesioni cutanee, infatti, mostra una predominanza di cellule T, con la sottopopolazione CD4+ preponderante nel derma e la sottopopolazione CD8+ preponderante nell'epidermide ⁵. Le reazioni da ipersensibilità cellulo-mediata comportano che linfociti T CD4+ vergini siano attivati da un antigene – ambientale o self – localizzato sulla superficie delle cellule presentanti l'antigene (*Antigen Presenting Cells*, APCs). In risposta a tale attivazione, i linfociti T maturano in cellule della memoria immunologica. In seguito all'esposizione ripetuta allo stesso antigene, i linfociti T maturi secernono quindi citochine e chemochine che attivano i macrofagi e i neutrofili e amplificano la risposta infiammatoria. Tuttavia, composti di basso peso molecolare (< 1000 D) come i farmaci, non sono in grado, da soli, di scatenare una risposta immunitaria. Secondo l'*ipotesi dell'aptene*, tali composti (apteni), si legano a proteine o peptidi formando strutture antigeniche che sono processate ed esposte in superficie dalle APCs e che sono riconosciute dai linfociti T, scatenando, in seguito ad esposizione ripetuta, la risposta immunitaria precedentemente descritta. Per quei farmaci che non presentano caratteristiche di aptene, è stato recentemente proposto un meccanismo alternativo, che prende il nome di *p-i concept* (*Pharmacological Interaction with immune receptors*), attra-

verso cui uno specifico composto sarebbe in grado di legarsi direttamente e reversibilmente a particolari recettori dei linfociti T maturi stimolandone in maniera immediata la secrezione di citochine, la proliferazione e la citotossicità. Il *p-i concept* spiegherebbe la comparsa rapida (entro poche ore) dei sintomi, senza una precedente sensibilizzazione, in risposta all'esposizione ad alcuni farmaci – antiepilettici compresi – che in precedenza era stata ascritta alle reazioni IgE-mediate (o di ipersensibilità immediata).

La ragione per cui la pelle sia l'organo più comunemente colpito da queste reazioni non è chiara, ma sembra che un ruolo chiave nell'epidermotropismo dei linfociti sia svolto dalle cellule di Langerhans, che agiscono come APCs a livello epidermico. Inoltre, la presenza di molecole *skin-homing* come l'antigene linfocitario cutaneo (CLA) è stata riportata nelle cellule mononucleate del sangue periferico di pazienti con reazioni da ipersensibilità sia alla CBZ sia alla LTG ⁵. Reazioni da ipersensibilità cellulo-mediata sono implicate anche nella patogenesi della SJS/TEN. In questo caso, tuttavia, l'attivazione da parte dell'antigene interessa i linfociti CD8+ citotossici (CTL), i quali uccidono direttamente la cellula presentante l'antigene. La citolisi mediata dai CTL utilizza come effettori le perforine, i granzimi, la granulicina, il TNF e Fas-ligando espresso sulle cellule bersaglio. A conferma di tale ipotesi patogenetica è la dimostrazione di infiltrati di CTL e cellule NK nelle lesioni cutanee di pazienti con TEN ⁸.

Fattori di rischio

Fattori genetici

La concordanza delle reazioni avverse ai farmaci antiepilettici in gemelli monozigoti o in membri della stessa famiglia suggerisce che sussista una predisposizione geneticamente determinata, verosimilmente trasmessa con un pattern di ereditarietà di tipo autosomico. In particolare, è stato calcolato che parenti dei soggetti che hanno presentato reazioni da ipersensibilità a un antiepilettico aromatico abbiano fino al 25% di probabilità di sviluppare una simile reazione quando sono esposti a un farmaco della stessa classe ⁵.

La predisposizione genetica allo sviluppo di reazioni avverse agli antiepilettici consiste prevalentemente in

Tabella VII. Meccanismi patogenetici identificati in pazienti geneticamente predisposti allo sviluppo di reazioni avverse a farmaci antiepilettici.

| Meccanismo | Dimostrazioni |
|---|---|
| Deficit di detossificazione dei metaboliti reattivi | Cellule dei pazienti con reazioni avverse indotte da PHT e CBZ e dei loro parenti mostrano aumentata tossicità (Gennis et al., 1991) |
| | Reazioni cutanee indotte da PHT sono associate alla variante allelica CYP2C9*3, che codifica per un enzima CYP ad attività ridotta coinvolto nella conversione di PHT in pHPH (Lee et al., 2004) |
| Alterazione della risposta immuno-infiammatoria | Un polimorfismo nella regione promotrice (posizione -308) del gene del TNF-alfa predispone all'ipersensibilità a CBZ tramite un'aumentata produzione della citochina (Pirmohamed et al., 2001) |
| | Specifici polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) del cluster genico della <i>Heat Shock Protein 70</i> (HSP70) si associano a reazioni da ipersensibilità indotte da CBZ (Alfirevic et al., 2006) |

un'alterazione dei meccanismi di detossificazione dei metaboliti reattivi dei farmaci e di risposta immuno-infiammatoria (Tab. VII). Per quanto riguarda le reazioni cutanee, in particolare, un ruolo preponderante è svolto dai geni HLA (*Human Leukocyte Antigen*), coinvolti nel processo di presentazione dell'antigene e nella regolazione delle cellule NK³.

Iniziali risultati ottenuti dalla popolazione Asiatica di discendenza Cinese Han avevano suggerito una forte associazione tra l'allele HLA-B*1502 e il rischio di sviluppare SJS e TEN in seguito all'assunzione di CBZ; tale dato non veniva confermato per quanto riguardava le reazioni maculopapulari e la DRESS. Successivamente, la stessa evidenza è stata riscontrata in altre popolazioni Asiatiche, incluse quelle di Thailandia, Malesia e India, ma non nella popolazione Giapponese. A ulteriore supporto dell'associazione tra HLA-B*1502 e SJS/TEN è stato osservato che l'utilizzo di un farmaco alternativo alla CBZ in Taiwan aveva considerevolmente ridotto l'incidenza di tali reazioni avverse⁹. L'allele HLA in questione è piuttosto raro (prevalenza < 2%) nelle popolazioni Europee: ciò spiegherebbe la minore incidenza di SJS e TEN rispetto alle popola-

zioni Asiatiche. Queste osservazioni hanno permesso, su indicazione della FDA, l'introduzione nella pratica clinica dello screening per HLA-B*1502 esteso a tutti gli individui Asiatici prima dell'avvio di una terapia con CBZ.

In soggetti portatori di HLA-B*1502 il rischio di sviluppare SJS e TEN è risultato aumentato anche in correlazione con l'assunzione di OXC, PHT e LTG, i quali condividono un anello aromatico con la CBZ. Inoltre, è stato osservato un certo grado di associazione tra lo stesso allele e la cross-reattività agli antiepilettici aromatici, in particolare tra CBZ e PHT in 2 pazienti Tailandesi che avevano mostrato esantema maculopapulare, tra CBZ e OXC in una paziente Cinese che aveva mostrato esantema maculopapulare e tra PHT, PB e CBZ in una paziente Cinese che aveva mostrato SJS.

Diversi altri alleli HLA sono stati associati a reazioni cutanee avverse ai farmaci antiepilettici, soprattutto nelle popolazioni Giapponese ed Europea (Tab. VIII).

La fenitoina è metabolizzata nella forma inattiva idrosifenitoina e 4'idrossi-5fenildantoina (p-HPH) principalmente dal citocromo P450 (CYP)2C9. La formazio-

Tabella VIII. Altri alleli HLA implicati nella predisposizione genetica alle reazioni cutanee avverse causate da farmaci antiepilettici.

| Allele | Reazioni avverse | Dimostrazioni |
|------------|--|--|
| HLA-A*3101 | Reazioni maculopapulari e SJS/TEN causate da CBZ nelle popolazioni Giapponese ed Europea | Hung SI et al., 2006 McCormack M et al., 2011 Niihara H et al., 2012 |
| HLA-B*4801 | DRESS causata da CBZ | Kano Y et al., 2008 |
| HLA-A*0206 | SJS/TEN (complicanze oculari) causata da CBZ nella popolazione Giapponese | Chung WH, Hung SI, 2010 |
| HLA-B*5901 | SJS causata da CBZ nella popolazione Giapponese | Ikeda et al., 2010 |

ne di p-HPPH determina reazioni di ossido-riduzione, le quali sono state proposte come determinati un'ipersensibilità alla fenitoina. In uno studio condotto da Wen-Hung Chung et al. sulla popolazione asiatica (Taiwan, Giappone e Malesia) studi di associazione genomica wide hanno mostrato un cluster di 16 SNP-p nel gene, identificando varianti *missense*, inclusa la CYP2C9*3, che mostravano una forte associazione con reazioni cutanee severe PTH-relate, con un *odds ratio* di 12. Tali anomalie sarebbero correlate con una riduzione della *clearance* della PHT dal 93 al 95%, mostrandosi come un importante fattore genetico delle reazioni cutanee severe al farmaco. Inoltre si è visto come i pazienti con SJS-TEN presentassero un più ridotto metabolismo e una maggiore associazione con i SNP-s di CYP2C rispetto a coloro che andavano incontro a DRESS. Tuttavia un'alterata *clearance* è stata notata anche in pazienti non presentanti CYP2C9*3, suggerendo l'azione di fattori non genetici¹⁰.

Età

Molte reazioni avverse a farmaci presentano un rischio età-dipendente, prevalentemente correlato a un deficit relativo nei processi di metabolismo dei farmaci. Un classico esempio è rappresentato dall'aumentata produzione di metaboliti reattivi nei bambini causata da una ridotta glucoronidazione e da un'aumentata velocità delle reazioni CYP-mediate⁵. La glucoronidazione infatti è una reazione di esterificazione dei gruppi OH con acido glucuronico, con lo scopo di rendere le molecole maggiormente solubili in acqua permettendone l'eliminazione. Per quanto riguarda i farmaci antiepilettici, è stata osservata una maggiore incidenza di rash cutanei e di SJS nei bambini trattati con LTG; per la seconda l'incidenza equivaleva a 1:50- 1:100 contro 1:1000 negli adulti. Questi dati, tuttavia, potrebbero essere stati falsati da un alto dosaggio iniziale della LTG rispetto agli schemi correntemente utilizzati.

Dosaggio iniziale e velocità di titolazione

Esiste una relazione direttamente proporzionale tra dosaggio iniziale e velocità di titolazione del farmaco antiepilettico da un lato e incidenza di reazioni cutanee dall'altro, in particolare per quanto riguarda LTG, CBZ e PHT⁵. Tale relazione è stata osservata anche in occasione di reazioni avverse a carico del SNC. Queste osservazioni giustificerebbero il ricorso alle procedure di desensibilizzazione che, tuttavia, non es-

sendo completamente scevre da rischi, dovrebbero essere effettuate solo nel caso in cui non siano disponibili alternative terapeutiche.

Altri fattori di rischio

LES e altri disturbi del sistema immunitario, terapia corticosteroidica e una storia familiare e/o personale di rash severi sono fattori di rischio per reazioni da ipersensibilità nei confronti dei farmaci antiepilettici. Anche le malattie infettive possono essere associate a una frequenza più elevata di reazioni avverse a farmaci. In particolare, è stata identificata una relazione tra le infezioni da herpesvirus, specialmente da HHV-6, e la DRESS indotta dai farmaci antiepilettici; in questo caso, una riattivazione latente del virus causata dai processi immunologici coinvolti nell'ipersensibilità al farmaco potrebbe stimolare un'espansione massiva di linfociti T CD8- e CD4- quiescenti e causare lo sviluppo dei sintomi della DRESS^{3 5}.

Gestione del paziente con reazioni avverse ai farmaci antiepilettici

Prevenzione

Malgrado buona parte delle reazioni avverse ai farmaci sia imprevedibile, è importante tenere conto del profilo farmacologico e tossicologico della sostanza da utilizzare e delle caratteristiche del soggetto che sarà sottoposto al trattamento per, quanto meno, ridurre al minimo il rischio della loro comparsa⁵.

Nell'impostazione del piano terapeutico è necessario selezionare, in caso di più farmaci candidati alla terapia, quello con il miglior profilo di tollerabilità, prediligendo un basso dosaggio iniziale e una titolazione graduale.

Per quanto riguarda le caratteristiche del paziente, prima dell'avvio della terapia è opportuno escludere una familiarità per reazioni avverse a farmaci; nel caso di anamnesi personale sia positiva per reazioni avverse a farmaci appartenenti alla stessa categoria, è consigliato ricorrere a sostanze strutturalmente differenti.

Diagnosi precoce

Il riconoscimento tempestivo di una reazione avversa al farmaco è di fondamentale importanza al fine di ri-

muovere prontamente, se necessario, l'agente responsabile ed evitare l'insorgenza di conseguenze gravi che possano mettere a rischio la vita del paziente. Strategie utili alla diagnosi precoce sono una corretta educazione del paziente al riconoscimento dei segni e dei sintomi caratteristici delle reazioni avverse e uno stretto monitoraggio clinico e laboratoristico, quest'ultimo da eseguire: (1) prima di iniziare il trattamento, (2) nei gruppi ad alto rischio, (3) in pazienti con problemi di comunicazione, (4) in presenza di sintomi e/o segni precoci di una probabile reazione avversa ⁵.

Management

Le strategie di intervento variano sulla base delle caratteristiche del farmaco, della reazione avversa e del paziente. Ciononostante esistono alcune regole generali che devono essere rispettate ^{3 5}.

In caso di reazione avversa severa o potenzialmente tale, la sospensione del farmaco antiepilettico è perentoria; se il trattamento è indispensabile al paziente, sarà necessario scegliere un farmaco antiepilettico strutturalmente differente e/o a basso potenziale allergenico (benzodiazepine, levetiracetam, gabapentin). In caso di indisponibilità di alternative farmacologiche possono essere indicate le procedure di desensibilizzazione.

Il trattamento con corticosteroidi, seppur di dubbia efficacia, rappresenta una strategia terapeutica frequentemente utilizzata, solitamente con prednisone alla dose iniziale di 1-2 mg/kg in caso di sintomi severi.

Il trattamento con antistaminici deve essere effettuato con cautela, giacché gli antagonisti del recettore H1, attraversando la barriera ematoencefalica, possono ridurre l'effetto farmacologico degli antiepilettici.

I pazienti con DRESS devono essere ospedalizzati per ricevere terapia sintomatica e di supporto, mentre quelli con SJS e TEN necessitano il ricovero in Unità Ustioni al fine di assicurare la cura delle ferite, l'idratazione, il supporto nutrizionale, la prevenzione delle infezioni e di altre complicanze. In questa categoria di pazienti la profilassi antibiotica e la terapia steroidea sono generalmente controindicate.

Work up allergologico

L'iter diagnostico allergologico prevede test cutanei (Prick test, Patch test, intradermoreazioni), seguiti da test di provocazione al farmaco, se non sono presenti controindicazioni.

Gli skin test dovrebbero essere eseguiti da 6 settimane a 6 mesi dopo la completa risoluzione dei quadri di reazioni cutanee al farmaco, al massimo dopo un mese dalla sospensione della terapia sistemica con corticosteroidi e/o immunosoppressori. I test dovrebbero essere eseguiti utilizzando il farmaco commerciale assunto dal paziente, onde evitare cross-reazioni per la presenza di eccipienti diversi.

Le intradermoreazioni vengono eseguite solamente quando la lettura del Prick test sia risultata negativa, tuttavia non devono essere eseguiti su pazienti che hanno sviluppato SJS-TEN o DRESS.

I patch test vengono mantenuti in sede per 48-72 ore. I risultati vengono letti a 20 minuti dalla applicazione, in terza e in quarta giornata. Se la storia suggestiva e con un esordio della reazione riferita in anamnesi superiore ai 7 giorni, si effettua una lettura in settima giornata.

Sebbene i test di provocazione orali risultino un importante *step* diagnostico, sono controindicati nei casi di ipersensibilità a farmaci antiepilettici con reazioni sistemiche severe.

Il più comune test *in vitro* usato è il dosaggio della popolazione linfocitaria (LPA). Esso si propone di dimostrare le *T-cells* farmaco-specifiche come *marker* di sensibilizzazione. Tuttavia, sebbene, la specificità dell'LPA sia alta (fino all'85%), la sensibilità è più bassa (dal 60 al 70%), pertanto al momento una reazione di ipersensibilità non può comunque essere esclusa se il risultato del test è negativo.

Al fine di migliorare la sensibilità sono state proposte differenti strategie, per esempio l'aggiunta di anti-CTLA4 e anti-PDL1 alle colture di LPA incrementa la sensibilità, con un maggior numero di risultati positivi e un incremento dell'indice di proliferazione.

Un altro esame proposto è la citometria a flusso con fluorocromi usati in singolo o in combinazione che permettono di caratterizzare la frazione delle cellule proliferanti in LPA ¹¹.

Infine, Adachi et al. suggeriscono test combinati usando il test di attivazione dei basofili (BAT) con l'LPA senza creare *overlap*, ma piuttosto andando a compensare i falsi negativi, che i test possono dare se effettuati singolarmente. Lo stesso gruppo ha recentemente visto che il dosaggio dell'IL-6 preformata da monociti circolanti dopo 20 minuti di incubazione con 0,15-0,5 microU di farmaco mostra una sensibilità dell'85,4% e una specificità dell'82,4%.

Desensibilizzazione

La desensibilizzazione viene definita come l'induzione di uno stato di temporanea tolleranza di un prodotto noto per essere responsabile di reazioni di ipersensibilità. Si avvale della somministrazione del farmaco a dosi progressivamente crescenti fino a ottenere una dose cumulativa terapeutica in più ore o in più giorni. Poiché i pazienti sono a rischio di sviluppare reazioni allergiche, anche gravi, non dovrebbero essere sottoposti a desensibilizzazione coloro i quali abbiano presentato reazioni di tipo TEN, SJS/Sindrome di Lyell, citopenia e anemia autoimmune, vanno inoltre rispettate alcune regole di sicurezza quali esser vicini al materiale d'urgenza, interrompere i beta-bloccanti 48 ore prima del test e somministrare antistaminici a scopo preventivo.

La desensibilizzazione dovrebbe essere considerata quando non vi è alcun trattamento alternativo e il potenziale beneficio è maggiore dei rischi correlati alla procedura.

Sono stati pubblicati solamente pochi report riguardanti la desensibilizzazione in seguito a reazioni di ipersensibilità a farmaci.

La desensibilizzazione alle reazioni ritardate, in cui la tolleranza è di solito indotta in qualche giorno o settimana, potrebbe essere eseguita in regime ambulatoriale, ricordando che la sospensione del farmaco da parte del paziente potrebbe determinare una perdita della tolleranza.

Nel Maggio 2015 Toker et al., basandosi su un protocollo di desensibilizzazione per l'allopurinolo, hanno effettuato la desensibilizzazione all'acido valproico in un paziente di 13 anni, che aveva presentato delle reazioni cutanee in seguito all'assunzione del farmaco e non era responsivo ad altri farmaci (levetiracetam, etosuccimide, lamotrigina e amantadina). Il protocollo è stato iniziato con una dose di farmaco di 0,05 mg/die, raddoppiandola ogni due settimane fino a un mese e raggiungendo la dose target di 400 mg due volte al giorno, al ventinovesimo giorno. Il protocollo

di desensibilizzazione è stato ben tollerato, in assenza di reazioni avverse, eccetto un lieve incremento delle transaminasi, per tutti i 6 mesi di follow-up successivi e il ragazzo ha ripreso le sue normali attività¹².

Precedente a tale studio è quello condotto da Besag et al. nel 2000 in cui desensibilizzarono alla lamotrigina 7 pazienti di età compresa tra i 5 e 9 anni che avevano presentato un rash dopo l'inizio della terapia. Il protocollo fu iniziato dopo un periodo di non assunzione del farmaco di 6 settimane con una dose iniziale di 0,1 mg al giorno, la dose è stata progressivamente incrementata in 12 settimane con degli intervalli di incremento di circa 15 giorni, seguendo un protocollo precedente di desensibilizzazione con carbamazepina, fino a raggiungere la dose di 50 mg al giorno. Nessuno dei sette pazienti ha presentato ricorrenza del rash o altre reazioni avverse, in 5 bambini si è inoltre osservato un miglioramento della patologia.

Conclusioni

I farmaci antiepilettici, in particolare quelle aromatiche e la LTG, sono comunemente responsabili di reazioni avverse, eterogenee per gravità (da rash cutanei autolimitanti a sindromi multiorganiche potenzialmente letali). Fattori genetici e ambientali partecipano nel determinare tali reazioni e la loro conoscenza può minimizzarne il rischio di insorgenza o permetterne il tempestivo riconoscimento. Nel caso di reazioni avverse di tipo severo (SJS, TEN, DRESS), uno stretto monitoraggio clinico e una terapia sintomatica e di supporto sono punti chiave nella gestione del paziente critico. Se il trattamento antiepilettico è di estrema necessità per il paziente, la scelta di un farmaco strutturalmente differente e/o a basso potenziale allergenico oppure le procedure di desensibilizzazione rappresentano le strategie di intervento elettive.

Bibliografia

- 1 Perucca E, Meador KJ. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 2005;112(Suppl 181):30-5.
- 2 Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012;11:792-80.
- 3 Błaszczyk B, Lasoń W, Czuczwar SJ. Antiepileptic

drugs and adverse skin reactions: An update. *Pharmacol Rep* 2015;67:426-34.

- 4 Rosati A, De Masi S, Guerrini R. Antiepileptic drug treatment in children with epilepsy. *CNS Drugs* 2015;29:847-63.
- 5 Darlenski R, Kazandjieva J, Tsankov N. Systemic drug reactions with skin involvement: Stevens-Johnson syndrome, toxic epider-

- mal necrolysis, and DRESS. *Clin Dermatol* 2015;33:538-41.
- 6 Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2007;48:1223-44.
 - 7 Peyrière H, Dereure O, Breton H, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Therapeutics* 2006;155:422-8.
 - 8 Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1209-15.
 - 9 Chen P, Lin JJ, Lu C-S, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* 2011;364:1126-33.
 - 10 Chung WI, Hung SI. Genetic markers and danger signals in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Allergol Int* 2010;59:325-32.
 - 11 Hanafusa T, Azukizawa H, Matsumura S, et al. The predominant drug-specific T-cell population may switch from cytotoxic T cells to regulatory T cells during the course of anticonvulsant-induced hypersensitivity. *J Dermatol Sci* 2012;65:213-9.
 - 12 Toker O, Tal Y, Horev L, et al. Valproic acid hypersensitivity and desensitization. *Dev Med Child Neurol* 2015;57:1076-8.



La Scuola dell'Atopia: considerazioni sulla metodologia e la sua realizzazione per il bambino con malattia allergica

a cura del Gruppo di Lavoro
SIAIP Scuola, Famiglia,
Territorio

Lucetta Capra¹
Ermanno Baldo²
Sandra Frateiacchi³
Simona De Simone⁴
Luigi Terracciano⁵
Maurizio Bigi⁶
Giovanni Cavagni⁷
(coordinatore)

¹ Pediatria, Ferrara; ² Terme di Comano in Trentino; ³ Delegato ai Rapporti Istituzionali Federasma e Allergie Onlus - Federazione Italiana Pazienti; ⁴ Delegato ai Rapporti con le Istituzioni di ARI-AAA3 ONLUS, Associazione Allergia Asma Ambiente, Palermo; ⁵ ATS Città Metropolitana, Milano; ⁶ UOT Tutela Salute Famiglia, Donna ed Età Evolutiva dell'Azienda USL, Rimini; ⁷ Centro Diagnostico Europeo DRP, Parma

Parole chiave: educazione terapeutica, malattia allergica, esperienze di intervento

Corrispondenza

Giovanni Cavagni
giovanni.cavagni@gmail.com

Abstract

L'educazione terapeutica è fondamentale per una corretta gestione delle malattie croniche, ivi comprese quelle allergiche: gli operatori sanitari e i medici in formazione dovrebbero ricevere un adeguato addestramento riguardo le varie tecniche di insegnamento al paziente e alla sua famiglia.

L'esperienza di "scuola" condotta presso le Terme di Comano da un team plurispecialistico con bambini affetti da dermatite atopica e insieme alle loro famiglie è un esempio della applicazione pratica delle teorie educative in ambito sanitario.

La Scuola dell'Atopia: discorso sul metodo

Nelle brevi note che seguiranno vogliamo comprendere sotto il generico termine di "atopia" tutte le malattie allergiche che, come è ormai noto, sono in aumento ovunque nel mondo e che costituiscono il maggiore "problema cronico" dell'età infantile e adolescenziale. Dell'importanza degli aspetti educativi nella gestione delle malattie croniche si parla, con maggiore o minore effetto applicativo, ormai da decenni e la dicitura "educazione terapeutica" dovrebbe fare stabilmente parte del bagaglio culturale di ogni medico, compreso quello "in formazione". L'Educazione Terapeutica del paziente secondo la definizione dell'O.M.S "deve permettere al paziente di acquisire e conservare delle competenze che lo aiutino a vivere in maniera ottimale con la sua malattia. Si tratta di un processo permanente, integrato nelle cure e centrato sul paziente. L'educazione implica delle attività organizzate di sensibilizzazione, informazione, apprendimento dell'autogestione e di sostegno psicologico riguardanti la malattia e il trattamento prescritto, le cure, l'ambiente ospedaliero e di cura, le informazioni organizzative e i comportamenti di salute e di malattia. L'educazione terapeutica mira ad aiutare i pazienti e la loro famiglia a comprendere la malattia ed il trattamento, a cooperare con i curanti, a vivere in maniera più sana e a mantenere o migliorare la loro qualità di vita"¹.

Il termine "Scuola dell'Atopia", è stato introdotto nel 2007 da Carlo Gelmetti della Fondazione I.R.C.C.S. "Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena" di Milano^{2,3}. L'intuizione di Gelmetti derivava dalla sua esperienza di dermatologo nelle scuole per la dermatite atopica che sul finire degli anni '90 del secolo scorso erano nate in Francia (soprattutto presso Centri Termali) e in Germania^{4,5}.

In quei contesti, proprio come in una "scuola" come siamo abituati ad intenderla, e cioè un luogo destinato allo studio di varie discipline, la Dermatite

atopica prevede un approccio multidisciplinare in cui varie figure (pediatra, allergologo, dermatologo, psicologo) lavorano insieme al paziente e alla famiglia per consentire la migliore delle gestioni possibili per quella patologia. L'esperienza milanese ha fatto scuola tra chi in Italia si occupa di dermatite atopica, anche tra chi non può disporre di contesti multidisciplinari, ma cerca comunque di fornire ai suoi pazienti gli strumenti per la gestione di una patologia, di solito non grave, ma per molti aspetti invalidante (per gli effetti negativi sulla qualità e durata del sonno, per gli effetti sulla autostima del bambino che si "vede diverso", per il senso di inadeguatezza e impotenza che matura nei genitori, determinato dalla difficile gestione della malattia e dalla mancata guarigione).

La conoscenza della variegata situazione italiana, riguardo l'offerta dei programmi educativi nelle patologie croniche, ha fatto sì che, nella stesura della Consensus Conference Italiana sulla "Gestione clinica della dermatite atopica in età pediatrica" del 2015⁶, il tema del "fare scuola" sia stato affrontato come "Addendum" al testo poiché si è ritenuto che fosse definibile solo nei suoi principi generali in una proposta di percorso multiprofessionale: *"In questa Consensus si specificano i livelli e i modelli d'intervento basandosi sia sull'esperienza italiana che su modelli adottati in altri paesi, ad esempio in Germania, dove l'educazione terapeutica per la dermatite atopica è approvata dal Servizio Sanitario Nazionale. Il successo terapeutico della dermatite atopica non si può raggiungere senza una adeguata educazione terapeutica continua"*.

Sembrirebbe, da quanto fin qui abbiamo detto, che la Scuola dell'Atopia si possa realizzare solo nei confronti della dermatite atopica, ma questo è accaduto perché la terminologia è stata usata soprattutto da allergologi e dermatologici, per l'imput iniziale di cui si è fatta promotrice la scuola dermatologica di Carlo Gelmetti. In realtà ogni bambino atopico (nel senso di bambino che ha ereditato il carattere allergico), ogni famiglia con un bambino atopico, ogni contesto che accoglie un bambino con problemi allergici importanti necessita di una "scuola". Dato per assodato che l'offerta multidisciplinare strutturata è (e resterà ancora a lungo) realizzabile in poche realtà sanitarie, l'acquisizione di una metodologia è possibile per chiunque, come lo è la consapevolezza che l'impegno per l'educazione del paziente atopico non è un "lusso" o una "perdita di tempo" ma una parte fondamentale della terapia

della malattia cronica e un aspetto imprescindibile per il raggiungimento di una buona qualità di vita per il paziente e le persone che lo circondano. La recente pubblicazione da parte del Ministero della Salute del Piano Nazionale della Cronicità (PNC)⁷ sancisce la presa di coscienza a livello istituzionale delle mutate condizioni sanitarie della popolazione italiana e dei mutati bisogni di cura, ivi compresi quelli educativi. L'aver inoltre dedicato nella Prima Parte del PNC una specifica attenzione alla "cronicità nell'età evolutiva" e, nella seconda parte del Piano, un focus specifico per l'asma e l'insufficienza respiratoria cronica in età evolutiva, testimonia la presa di coscienza della necessità di mettere in campo azioni volte alla individuazione di percorsi di presa in carico e cura del paziente con patologie atopiche sin dalle prime fasi della vita indicando le azioni da compiere per la prevenzione, per il controllo, per la formazione degli operatori a vario titolo interessati alla gestione del bambino con cronicità ai suoi familiari e/o caregiver, sottolineando l'importanza dell'educazione terapeutica somministrata al paziente e a coloro che in ogni ambito di vita se ne fanno carico, prevedendo per la prima volta, una serie di indicatori grazie ai quali monitorare in ogni sua parte, l'attuazione del PNC. L'importanza dell'educazione terapeutica e del suo ruolo nella gestione delle malattie atopiche, viene sottolineata dal suo inserimento nei nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) nella tabella di esenzione per l'asma dove troviamo la voce "93.82.3 TERAPIA EDUCAZIONALE DEL PAZIENTE ASMATICO/ ALLERGICO CON RISCHIO ANAFILATTICO. Seduta individuale". Il tema da affrontare ora è con quale modalità/tempi, tali prestazioni saranno erogate.

Per metodologia si intende l'impiego coerente e rigoroso di un determinato metodo. Si capisce bene come la metodologia non richieda particolari strumenti o finanziamenti. Essa è piuttosto un abito mentale che porta alla applicazione di un metodo. I metodi applicabili alle scuole per gli atopici non sono diversi da quelli descritti da chi si è occupato dell'insegnamento nelle scuole "secolari". Il metodo è il procedimento seguito nel perseguire uno scopo, nello svolgere una qualsiasi attività, secondo un ordine e un piano prestabiliti in vista del fine che s'intende raggiungere. Nella metodologia centrata sul docente, il metodo di trasmissione è quello della "lezione frontale" che nel nostro caso è la trasmissione delle informazioni sulla patologia o la

consegna del piano terapeutico. È questo un momento ancora considerato necessario in ambito sanitario, ma non sufficiente. Il "docente" si assume la responsabilità dei contenuti e di quando e se i contenuti saranno appresi. In questa metodologia, il "discente" non ha l'opportunità di interagire né di contribuire alla comprensione della sua patologia, soprattutto manca, prima della pur necessaria trasmissione di informazioni, il tempo dell'ascolto quello che consente al paziente e/o alla sua famiglia di descrivere la "malattia secondo loro". La narrazione del paziente e di chi se ne prende cura è un elemento imprescindibile della medicina contemporanea e la medicina narrativa (NBM) si trova sempre più spesso citata accanto alla medicina dell'evidenza (EBM) ⁸.

La filosofia dell'educazione terapeutica si basa però sul mettere al centro del processo educativo il "discente", sia esso il bambino o la sua famiglia, o i caregivers. Concetto, questo, non nuovo a chi si occupa di didattica, se alla fine del 1500 Montaigne nei suoi "Essais" diceva: "Non vorrei che parlasse soltanto il precettore ma che, a sua volta, egli ascoltasse il discepolo". Il processo di apprendimento è facilitato dal coinvolgimento di chi deve imparare nella costruzione del percorso per apprendere. La pedagogia riconosce e propone diversi metodi ⁹ che riportiamo qui di seguito; per ognuno di loro si può trovare un riferimento a quanto è necessario fare nelle "Scuole dell'atopia".

Apprendimento cooperativo (cooperative learning). Si basa sul principio che sia possibile apprendere con gli altri e dagli altri, creando piccoli gruppi. Questo è quello che succede nella maggior parte delle "Scuole dell'Atopia" dove collaborazione e fiducia reciproca all'interno di un gruppo di bambini con patologia o dei loro caregivers facilitano l'elaborazione delle informazioni e la formulazione di incapacità a gestire scenari difficili o delicati.

Apprendimento per problemi (problem solving). Il problema vissuto come un ostacolo al raggiungimento degli obiettivi è seguito dalla ricerca di una soluzione attraverso abilità e processi cognitivi che dobbiamo intraprendere per raggiungere lo scopo prefissato.

ES 1: "L'ora di educazione fisica a scuola è un problema perché l'insegnante teme che l'alunno asmatico possa avere difficoltà".

Possibile guida agli interventi (docente e discente procedono insieme nell'esaminare i termini del problema e trovare una soluzione che esiste, ma non è stata

esplicitata): prima di tutto la paura è mia o di mio figlio o dell'insegnante? Ho compreso l'importanza dell'attività fisica nell'asma? Gestisco correttamente i farmaci? La scuola è stata adeguatamente informata? Gli insegnanti sono formati? Esiste un protocollo d'intesa per la somministrazione dei farmaci a scuola?

ES2: "il problema nel trattamento dell'eczema del mio bambino è che non riesco a dargli la crema al mattino perché tutti dobbiamo uscire in fretta".

Ricerca di soluzione: sembra fin troppo facile dire che si possono trovare orari più compatibili con la vita quotidiana, ma la verbalizzazione del problema deve essere facilitata e condivisa, perché proprio il non sapere risolvere problemi apparentemente banali fa sentire il genitore inadeguato e timoroso di esporsi a critiche.

Giochi di ruolo (role play). Sono utili soprattutto per la formazione del personale che si occupa dei bambini con patologia atopica, degli specializzandi nel loro percorso formativo, degli studenti in medicina. Chi conduce il gioco definisce uno scenario nel quale ai partecipanti vengono assegnati ruoli diversi che corrispondono a quelli che incontrano quando lavorano nella vita reale. Gli "attori" del gioco hanno l'opportunità di considerare la situazione da un punto di vista diverso da quello che avrebbero nella realtà e di acquisire consapevolezza delle problematiche delle persone con cui lavorano o a cui devono prestare la loro opera.

Simulazione vuole riprodurre un qualche aspetto della realtà, non in maniera statica ma interattiva, dove è possibile sbagliare senza gravi conseguenze, anzi con la possibilità di correggersi e di discutere le difficoltà che si potrebbero trovare nella vita reale (ad esempio "simulo" l'iniezione di adrenalina per capire insieme a te se e dove sbaglio o per essere confortato e gratificato perché faccio tutto bene).

Brain storming: metodologia che consente di far emergere molte idee anche insolite nei membri del gruppo che vengono poi analizzate e discusse criticamente, senza esprimere giudizi. Il gruppo stesso, guidato dalla figura "docente" può trovare soluzioni ai problemi (per esempio nei rapporti con la scuola, l'utilizzo dei farmaci e dei presidi in orario scolastico, la gestione dei pasti del bambino con allergia alimentare).

Learning by doing: apprendimento attraverso il fare. Processo fondamentale in ogni setting educativo per l'atopia: come usare i distanziatori nella terapia dell'asma, come usare lo spray nasale o fare il lavaggio

nasale, come fare il bagno o stendere la crema al bambino con eczema, come fare il bendaggio umido. Alla fine di queste brevi osservazioni non possiamo non ricordare quanto tutti i modelli educativi necessitano, sia nella narrazione che nell'ascolto, di una competenza linguistica che sembra sempre meno patrimonio consolidato, e questo a vari livelli di istruzione e di ceto sociale. Comprendere l'importanza degli aspetti educativi in materia sanitaria, vuol dire anche contribuire a preservare un livello accettabile di competenza lessicale e comunicativa. Altro è occuparsi di comunicazione ed educazione negli utenti che parlano una lingua diversa (la popolazione dei migranti e rifugiati, soprattutto), la cui competenza linguistica è carente per motivi ovvi e che richiedono un approccio diverso (ma non meno importante) che coinvolge servizi sociali e mediazione culturale. L'argomento richiederebbe una trattazione a parte ed esula dallo scopo di queste righe.

Infine ci auguriamo che gli operatori sanitari che a vario titolo si occupano del bambino atopico e gli amministratori con cui si confrontano considerassero quanto può essere importante il ritorno sociale di un investimento mirato all'educazione nell'ambito della patologia allergica.

La Scuola dell'Atopia: l'esperienza alle Terme di Comano

Presso le Terme di Comano, Centro dermatologico per la cura termale della dermatite atopica, si tengono da alcuni anni, in primavera, le giornate della Dermatite Atopica in età pediatrica, durante la quale vengono presentati i servizi ed il sistema di cura dedicati alla presa in carico dei bambini con DA. Durante queste giornate, è stato inserito negli ultimi anni uno spazio dedicato ad una consultazione psicologica, pensato e condiviso in letteratura¹⁰ come momento utile alle famiglie ma anche utilizzato in questa esperienza come momento di verifica e di ricerca sulla metodologia della "Scuola dell'Atopia" che presso le Terme di Comano è operante da più di 15 anni, con incontri settimanali, durante tutta la stagione termale e che fa riferimento alla metodologia teorica della "Scuola dell'Atopia", già sopra ricordata. La "Scuola dell'Atopia", prevedeva già una impostazione multidisciplinare con i

contributi: dello psicologo e del dermatologo o dell'allergologo pediatra per mettere in pratica il paradigma dell'Educazione Terapeutica, ma la consultazione psicologica per le famiglie è stata utilizzata negli ultimi tre anni per un'analisi dei bisogni e del metodo che si voleva innovare prendendo in considerazione oltre al bambino con DA, tutto il sistema familiare, e socio-relazionale, da cui arrivano al bambino i messaggi, che possono condizionare la sua percezione e l'immagine di un corpo "ostile" che procura dolore e disagio" o che gli possono al contrario permettere di maturare la capacità di affrontare la malattia in maniera adattiva. La consultazione prevedeva un'intervista semi strutturata, che attraverso un colloquio con le famiglie mirava alla raccolta dei dati anamnestici relativi alla malattia, con una valutazione dei sintomi: (prurito e alterazione del sonno), delle strategie di gestione messe in atto, del tipo di terapia e dell'aderenza al trattamento, della relazione della famiglia con la malattia ed anche della qualità di vita familiare. Nel corso di questi colloqui veniva spiegato il ruolo dello psicologo e l'obiettivo dell'indagine che era anche quello di conoscere come il sistema familiare si confrontava con la malattia. Dagli appunti sui colloqui con i genitori emergono bisogni di tipo informativo, educativo e formativo sulle strategie di coping, sul controllo del prurito e sulle alterazioni del sonno. Emerge per primo un bisogno di consulenza e supporto psicologico, per le implicazioni emotive della patologia, capace di favorire un miglior adattamento inteso come l'insieme di cambiamenti auto modellanti sul comportamento e sul pensiero che l'individuo mette in atto durante la vita come risposta interattiva all'ambiente socio-fisico¹¹, emergono dopo il bisogno di condivisione con altri genitori e la necessità di avere un punto di riferimento in professionisti che facciano rete. Nel corso dei colloqui sono stati raccolti continui rimandi alla cronicità della malattia, al corpo ostile del bambino che si confronta con i propri pari, al peso anche economico della malattia e delle terapie che incidono sulla quotidianità, ad una stanchezza anche per terapie che non portano ad una vera guarigione della patologia ed infine al senso di difficoltà ed inadeguatezza. È partendo da queste osservazioni che ci si è proposto di riprogettare il modello di "Scuola dell'Atopia" mettendo il bambino ma anche la sua famiglia al centro di un intervento che vorrebbe coinvolgere il pediatra, l'allergologo, il dermatologo, lo pneumologo e lo psicologo, e che

si occupa sia dell'aspetto organico, che di quello psicologico, in un modello educativo-motivazionale che coinvolge più figure, dove lo psicologo ha un nuovo ruolo. L'intervento si è venuto così strutturando su quattro moduli. Il primo, "**malattia cosa**", affronta le spiegazioni della malattia, del suo andamento e delle sue criticità e le indicazioni dalla Consensus Conference Italiana "sulla gestione clinica della dermatite atopica in età pediatrica". Il secondo modulo "**la malattia per immagini e problemi**" illustra i modi di presentazione, le possibili complicanze, i fenotipi, le riacutizzazioni ed il rationale che guida le terapie. Il terzo modulo definito "**Malattia: curare come**" visualizza una sequenza di interventi pratici del come si cura: la detersione, l'uso dell'impacco umido, delle creme emollienti, dei farmaci topici, delle cure termali e l'utilità del follow-up, anche con il monitoraggio condiviso fra genitori e medico, mediante l'uso del PO-SCORAD. Ogni conduttore introduce il proprio argomento facendo "sperimentare" ai genitori con un approccio interattivo i vari aspetti della malattia, mentre il ruolo dello psicologo, riassumibile in un quarto modulo della **gestione della malattia: domande e possibili risposte**, è quello di costruire, durante gli interventi, dei "pacchetti" di problemi, sottolineando le parole chiave, per favorire e stimolare il riconoscimento dei genitori nelle diverse situazioni e suscitare nel gruppo una condivisione dei problemi emersi. Lo psicologo presenta infine le domande che nella discussione hanno apparentemente trovato risposta, riutilizzando anche quanto prodotto in altri incontri. Invita i genitori a riconoscersi fra modelli di comportamento e di approccio al bambino con dermatite atopica per stimolare ancora nuove risposte. Il gruppo è mediamente composto da 20/25 genitori, e le sessioni di gruppo hanno una durata di circa un'ora e mezzo. Genitori e professionisti, seduti in cerchio, danno l'idea di una continuità situazionale ma anche emozionale, attraverso un'unica immagine di tutti quelli che "c'entrano" con la DA. Lo psicologo ha così in questo modello un nuovo ruolo, che si scosta da quello clinico tradizionale, basato sulla "valutazione e l'eventuale presa in carico psicologica", per diventare un "facilitatore di processi", che focalizza i problemi e li veicola nella direzione del cambiamento con un linguaggio ed un metodo capaci di generare nuove risposte e più adeguati modi di gestione della malattia. Il suo contributo si colloca così in maniera strategica all'interno di un progetto educativo-motivazionale che

chiamiamo "Scuola dell'Atopia" e che è parte integrante del percorso medico-assistenziale.

In conclusioni nell'esperienza delle Terme di Comano la dermatite atopica:

- si inserisce nel panorama clinico come patologia cronica e che interessa soprattutto l'età infantile;
- rende evidente, per le caratteristiche cliniche, il problema di una corporeità problematica, con la quale sia il bambino sia la famiglia hanno a che fare.

L'immagine corporea infatti è il primo fondamento dell'identità personale; il bambino inizia a conoscersi attraverso il proprio corpo e a differenziarsi dagli altri dopo che ha acquisito identità del proprio io-corporeo. Da qui deriva che la DA, offrendo l'immagine di un corpo "ostile" "che procura dolore e disagio", possa minare la percezione di sé e produrre disfunzioni nell'adattamento personale. Infatti i bambini in tale situazione di cronicità e di immagine corporea "negativa" devono riadattarsi continuamente per il confronto con il loro stato di salute e la fase di sviluppo in cui sono ¹². Il superamento delle difficoltà di adattamento, causate da un evento stressante come una malattia, dipende spesso dal tipo di relazioni che ha il soggetto. I messaggi delle persone che ci circondano sono infatti importanti innanzitutto per valutare la situazione ed in seguito maturare la capacità di affrontarla in maniera adattiva. Un buon adattamento si raggiunge quando i familiari e le persone che ruotano intorno al piccolo paziente riescono ad essere coinvolte nella gestione quotidiana della malattia e nella presa in carico del bambino e dei suoi problemi ¹³.

L'**esperienza di Comano** ci aiuta quindi a supportare e definire un percorso condiviso e raccomandato in ambito clinico e praticabile dalle strutture assistenziali dedicate all'allergologia pediatrica. La letteratura e le esperienze diverse costituiscono la base per arrivare a questa definizione anche come sintesi di un percorso multispecialistico e multiprofessionale da stimolare e valorizzare poiché non è delegabile solo all'ambito psicologico e psicoterapeutico.

La proposta potrebbe essere così riassunta nell'obiettivo di disegnare un **percorso educativo per la gestione del bambino con dermatite atopica/malattia allergica** che potremmo chiamare ancora "**Scuola dell'Atopia**" ma che dovrebbe esplicitamente occuparsi e riferirsi alla necessità di promuovere conoscenza e capacità nella **gestione clinica della malattia allergica del bambino**, nei suoi aspetti medico-assistenziali, psicologici e relazionali attraverso lo strumento degli incontri

di gruppo, per le famiglie ed anche separatamente per gli adolescenti, con le figure di riferimento per la cura della malattia stessa. Luogo d'ascolto e di interazione fra genitori e il team specialistico: specialista, psicologa/o e pediatra allergologo/pneumologo/dermatologo.

Lo schema che si potrebbe proporre è riassumibile nei quattro temi o momenti:

Malattia: cosa

Cos'è la malattia, inquadramento, criticità e domande con indicazioni- risposte riferibili alla più recente letteratura condivisa e alle linee guida internazionali.

Malattia per immagini e problemi

modi di presentazione, fenotipi, complicità, razionalità delle terapie della malattia allergica.

Malattia: curare come

Sequenza di cose pratiche; per esempio nella DA: de-terensione, uso delle creme emollienti e dei farmaci, l'im-pacco umido; il PO-SCORAD anche come proposta per il follow-up con la collaborazione della famiglia.

La gestione della malattia: domande e possibili risposte
Aspetto gestito più propriamente dalla/o Psicologa/o

che dopo aver condotto l'incontro come "facilitatore e moderatore" è chiamata/o ad esplicitare e sottolineare i punti critici, ma anche le possibili risposte uscite e condivise dal lavoro in gruppo, anche rispetto ai "modelli comportamentali" e "di approccio" al bambino con malattia atopica.

Questa metodologia e questo percorso appena disegnati sono inevitabilmente ancora in gran parte da costruire e da validare sia nell'interazione dei ruoli fra specialisti diversi, sia nella ridefinizione del ruolo dello psicologo che, astratto dal ruolo di psicoterapeuta, dovrebbe assumere un ruolo di metodologo e facilitatore molto vicino al modello di gestione di altre malattie croniche in ambito clinico ed ospedaliero.

Dichiarazione del conflitto di interessi

Il dott. Ermanno Baldo è attualmente Direttore Sanitario alle Terme di Comano.

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

Bibliografia

- 1 OMS, Bureau Regional pour L'Europe, "Education Therapeutique du patient, programme de formation continue par de professionnels de soins dans le domaine de la prevention des maladies chroniques" Recommandations d'un groupe de travail de L'OMS, Copenhagen. Version francaise UCL Bruxelles, 1998, p. 84.
- 2 Gelmetti C. La Scuola dell'Atopia. Milano: Springer-Verlag Italia 2007.
- 3 www.lascuoladellatopia.it
- 4 Staab D, Diepgen TL, Fartasch M, et al, Age related, structured educational programmes for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. *BMJ* 2006;332:933.
- 5 Kupfer J, Gieler U, Diepgen TL, et al Structured education program improves the coping with atopic dermatitis in children and their parents - a multicenter, randomized controlled trial. *J Psychosom Res* 2010;68: 353-8.
- 6 Consensus Conference Italiana "La gestione clinica della dermatite atopica in età pediatrica". *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2015;29(Suppl. 2):1-43.
- 7 Ministero della Salute- Direzione Generale della Programmazione Sanitaria "Piano Nazionale della Cronicità". Febbraio 2016.
- 8 Charon R. *Narrative Medicine. Honoring the Stories of Illness.* New York: Oxford University Press 2006.
- 9 Borko H, Putnam RT. Learning to teach. In: Berlinger DC, Calfee RC, eds. *Handbook of Educational Psychology.* New York: Simon and Schuster MacMillan 1996, pp. 673-708.
- 10 Aiazzi R, Scarponi D, Ricci G, et al. Dermatite atopica: la consultazione psicologica in allergologia pediatrica. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2014;28(01):38-45.
- 11 Nardone G, Salvini A. *Dizionario di Psicoterapia.* Milano: Garzanti Libri 2013.
- 12 Catastini P. *Mio figlio malato cronico.* Milano: Franco Angeli 1998.
- 13 Johnson DW, Johnson, R. *Learning together and alone: Cooperative, competitive, and individualistic learning.* Boston: Allyn & Bacon 1999.

La pertosse presenta un periodo d'incubazione di durata media di 9-10 giorni (range 6-20 giorni) e l'esordio è caratterizzato da un'infezione acuta del tratto respiratorio che si manifesta con una tosse lieve, febbre e abbondanti secrezioni nasali (fase catarrale). Nelle fasi successive della malattia la tosse diventa parossistica e si associa a difficoltà respiratorie, che possono esitare in episodi di apnea, cianosi e vomito (fase convulsiva o parossistica). Il periodo di maggiore contagiosità coincide con la fase catarrale e perdura per circa due settimane. Le fasi della malattia, inoltre, possono subire variazioni in relazione all'età e al livello di immunità ⁷.

Nei neonati e nei bambini le complicanze sono principalmente di tipo respiratorio, neurologico (i.e. encefalopatia) e nutrizionale e possono assumere carattere di particolare gravità. Nei paesi industrializzati il 6% dei pazienti in età pediatrica presenta almeno una complicanza; in particolare, i bambini di età inferiore ai sei mesi hanno un rischio maggiore (fino a 4 volte) di sviluppare tali complicanze ^{1 8}.

La diagnosi si basa sull'anamnesi, su un approfondito esame fisico e su esami laboratoristici; la sola diagnosi clinica può presentare criticità per l'aspecificità della sintomatologia, specialmente in età adolescenziale e adulta ⁹.

L'elevato impatto epidemiologico della patologia, soprattutto in età pediatrica, ha reso prioritario lo sviluppo di vaccini a cellule intere già dagli anni Venti-Trenta, e la relativa produzione su larga scala dalla fine degli anni Quaranta ^{1 10}.

In seguito all'introduzione della vaccinazione in età pediatrica, si osservò un cambiamento rilevante dell'epidemiologia, nonostante le coperture vaccinali subottimali ottenute; negli Stati Uniti, ad esempio, il tasso d'incidenza passò da 150 casi/100.000 abitanti nel 1.940 a 8 casi/100.000 abitanti nel 1960 ⁷.

I risultati ottenuti dai programmi di vaccinazione e le evidenze sulla rilevanza della patologia in età pediatrica hanno condotto l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) a includere la vaccinazione anti-pertussica (combinata con le componenti difterica e tetanica) nel programma "Expanded Programme on Immunization" (EPI) nel 1974 ¹.

Successivamente, le nuove conoscenze microbiologiche e immunologiche e i limiti in termini di tollerabilità e sicurezza dei preparati vaccinali disponibili, hanno condotto, nel corso degli anni Ottanta-Novanta, allo

sviluppo di vaccini acellulari combinati con l'anatossina difterica e tetanica e adsorbiti su sali di alluminio quale adiuvante, che hanno progressivamente sostituito i vaccini a cellule intere ¹⁰.

L'utilizzo dei vaccini acellulari, caratterizzati da un migliore profilo di tollerabilità, e la formulazione in prodotti combinati con altri componenti vaccinali, quali il tossoide difterico e tetanico, hanno contribuito alla compliance alla vaccinazione.

L'introduzione della vaccinazione anti-pertussica nella maggior parte dei calendari vaccinali pediatrici e il progressivo aumento delle coperture vaccinali, hanno determinato un rilevante calo dell'incidenza dei casi notificati e dei decessi, rilevati soprattutto in età infantile ¹.

A livello europeo, e in particolare nei paesi delle aree centrali e orientali, l'incidenza dei casi di pertosse durante l'epoca pre-vaccinale era superiore a 200 casi su 100.000 abitanti (range 180-651/100.000) e il 60-70% dei casi erano osservati nei bambini in età pre-scolare ¹¹.

In seguito all'introduzione dei vaccini a cellule intere e della vaccinazione universale con preparati acellulari in età pediatrica a metà degli anni Novanta, le coperture vaccinali hanno raggiunto picchi dell'80% (range 80-98%) nei bambini di due anni d'età e l'incidenza è diminuita a meno di 3 casi su 100.000 abitanti nel periodo compreso tra il 1995 e il 2005 ¹¹.

L'utilizzo estensivo della vaccinazione in età pediatrica congiuntamente alla durata limitata della protezione immunitaria conferita sia dalla malattia contratta naturalmente sia dal vaccino stesso, ha contribuito a determinare profondi cambiamenti epidemiologici, sia dal punto di vista della frequenza dei booster naturali sia delle fasce d'età maggiormente interessate dalla patologia. In epoca pre-vaccinale o nei contesti dove l'utilizzo della vaccinazione era limitato o assente, la patologia presentava il massimo impatto in età infantile e l'elevata frequenza dei booster naturali garantiva titoli anticorpali proteggenti in età adolescenziale e adulta. La successiva implementazione di strategie vaccinali efficaci in età pediatrica e la conseguente riduzione della circolazione del batterio hanno determinato un aumento dell'età media dei casi interessati dalla patologia, soprattutto nelle fasce d'età pre-scolare e adolescenziale ¹².

In aggiunta alle sopracitate fasce d'età, i soggetti suscettibili si concentrano anche tra i neonati, non an-

cora vaccinati o che non hanno ancora completato il ciclo primario di vaccinazione, e nei quali il decorso della patologia può assumere particolare gravità.

Si registra, pertanto, negli ultimi due decenni una concentrazione dei casi tra i neonati, i bambini in età pre-scolare e gli adolescenti-adulti; i bambini e gli adolescenti-adulti a contatto con i lattanti, rappresentano una rilevante fonte di trasmissione della pertosse, come ampiamente evidenziato nella letteratura disponibile¹³.

In seguito all'estesa introduzione della dose di richiamo in età pre-scolare nei calendari vaccinali della maggior parte dei paesi industrializzati, la circolazione del patogeno in tale fascia d'età è significativamente diminuita, come mostrato dai dati di sorveglianza europei rappresentati in Figura 1¹⁴.

Il quadro epidemiologico italiano della pertosse evidenzia una diminuzione del numero di casi notificati da 21.000 negli anni Sessanta a 12.000 negli anni Settanta, in seguito all'introduzione delle raccomandazioni nazionali relative alla prevenzione vaccinale della pertosse in età pediatrica, seppur le coperture vaccinali raggiunte non superassero il 40%. Durante gli anni Novanta, in seguito alla progressiva sostituzione del prepa-

rato a cellule intere con il vaccino acellulare, l'incidenza dei casi notificati è ulteriormente diminuita in relazione all'aumento significativo dei dati di copertura vaccinale rilevati al 24° mese, passati dall'88% nel 1998 al 94% nel 2015^{7 15}. Negli stessi anni, è stata osservata una riduzione dei casi notificati da 6.981 a 503, pari a un'incidenza di 12,3 e 0,8 casi per 100.000 abitanti rispettivamente^{16 17} in particolare nella fascia d'età pre-scolare (Fig. 2). Parallelamente all'aumentare delle coperture vaccinali ottenute nei nuovi nati e alla diminuzione dei casi notificati nelle fasce d'età prescolare e scolare, è stato osservato un lieve incremento dei casi nei soggetti di età 10-14 anni e ≥ 15 anni probabilmente determinati dalla durata limitata della protezione immunitaria conferita sia dall'infezione contratta naturalmente sia dalla vaccinazione¹².

In considerazione del mutato quadro epidemiologico e del potenziale ruolo degli adolescenti e degli adulti quali possibili sorgenti di infezione nei confronti dei neonati, tali soggetti sono stati individuati quali target per una dose *booster* in età adolescenziale e per i richiami a cadenza decennale in età adulta^{18 19}, oggetto di raccomandazioni specifiche nella maggior parte dei piani nazionali di vaccinazione nei paesi

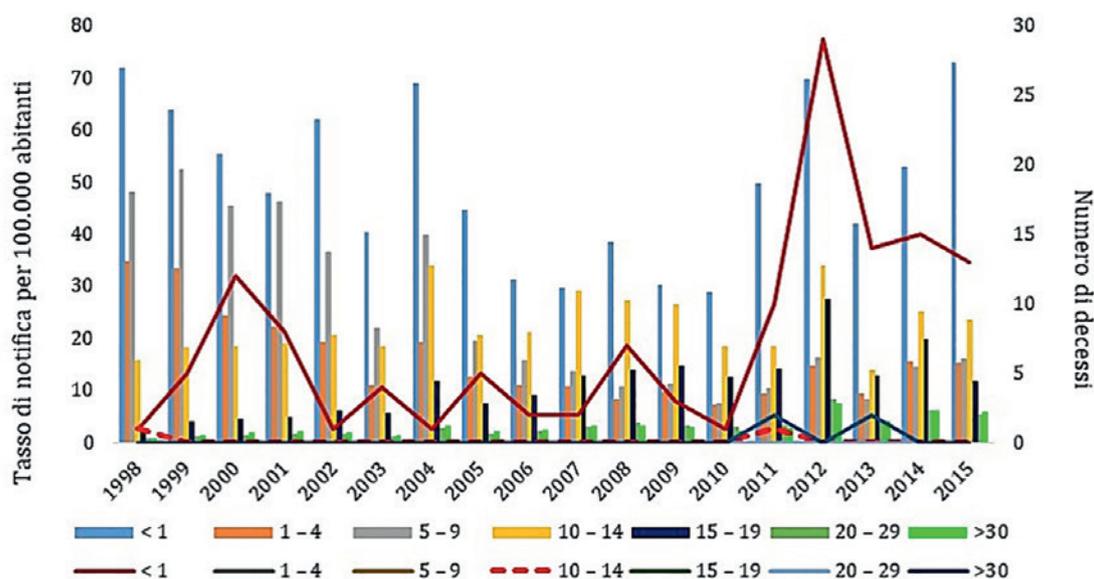


Figura 1. Tasso di notifica e numero di decessi per pertosse in Europa, anni 1998-2015.

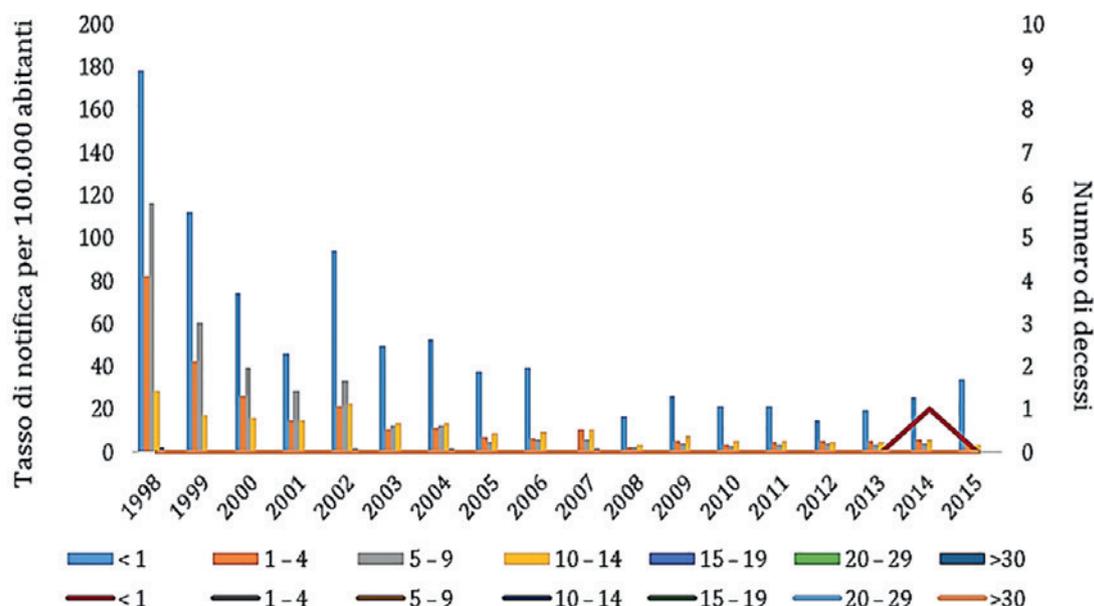


Figura 2. Tasso di notifica e numero di decessi per pertosse in Italia, anni 1998-2015.

industrializzati, tra i quali l'Italia²⁰. L'impatto epidemiologico nazionale della pertosse è stato valutato anche attraverso le schede di dimissione ospedaliera che consentono di stimare le forme cliniche più serie che richiedono il ricovero. Lo studio condotto da Gabutti et al. pubblicato nel 2012, che ha preso in considerazione il periodo 1999-2009, ha stimato un numero di ricoveri pari a 7.768, il 57,4% dei quali ha coinvolto bambini di età inferiore a un anno. Inoltre, è stato evidenziato come il tasso di incidenza in questi soggetti presenti un andamento in crescita diversamente da quanto osservato nelle altre fasce d'età, confermando come la pertosse continui a rappresentare un rilevante problema di sanità pubblica nei soggetti a maggior rischio di sviluppare le complicanze della patologia²¹.

Vaccini disponibili: vecchie e nuove opportunità di prevenzione

Lo sviluppo dei preparati vaccinali per la prevenzione della pertosse riconosce storicamente due fasi principali: la prima ha riguardato la sintesi di prodotti a cellule intere, la seconda ha condotto all'attuale di-

sponibilità dei vaccini acellulari. Si tratta in entrambi i casi, di prodotti combinati con diverse componenti, che hanno consentito di conseguire risultati rilevanti in termini di coperture vaccinali.

Il percorso di sperimentazione del vaccino a cellule intere ha condotto alla formulazione di una schedula che prevede la somministrazione di tre dosi per il completamento del ciclo primario, a partire dal compimento dei due mesi di vita²², che determina una durata della protezione immunitaria di almeno tre anni. Il progressivo calo dei titoli anticorpali, che risultano non dosabili dopo 5-9 anni²³⁻²⁵, ha determinato l'indicazione alla somministrazione della dose di richiamo in età pre-scolare.

L'efficacia e l'*effectiveness* del vaccino a cellule intere sono state ampiamente valutate e le evidenze ottenute, anche attraverso revisioni sistematiche degli studi disponibili in letteratura, quali quella condotta da Jefferson et al. pubblicata nel 2003, hanno stimato un'efficacia pari al 78% nella prevenzione dei casi di pertosse nei bambini definiti secondo i criteri clinici e laboratoristici previsti dall'OMS. Gli Autori sottolineano tuttavia come i risultati ottenuti derivino da studi che presentano un'elevata eterogeneità dal punto di vista metodologico e delle popolazioni indagate²⁶.

In termini di sicurezza, i vaccini a cellule intere sono risultati associati a una maggiore frequenza di reazioni avverse locali (febbre, irritabilità, e, più raramente, ipotonia-iporesponsività) rispetto ai vaccini acellulari, poiché il ciclo produttivo dei vaccini a cellule intere non permette di eliminare le componenti batteriche (i.e. lipopolisaccaridi, citotossina tracheale e adenilato ciclici) responsabili delle stesse ²⁷⁻²⁹. Relativamente alle reazioni locali, è stato osservato come la loro frequenza tenda ad aumentare con l'età e il numero di dosi somministrate; per questi motivi i vaccini a cellule intere non sono indicati per gli adolescenti e gli adulti ¹.

I vaccini combinati sviluppati con componente pertussica a cellule intere includono l'anatossina difterica e tetanica (vaccini trivalenti); sono stati prodotti, inoltre, vaccini tetravalenti che, oltre alle componenti difterica e tetanica includono gli antigeni dell'*Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib) o del virus dell'epatite B (HBV). Combinazioni con il vaccino anti-poliovirus inattivato sono, invece, in fase di sviluppo ¹.

In Italia, il vaccino a cellule intere è stato introdotto a partire dal 1961 e da allora l'incidenza della pertosse è iniziata a diminuire nonostante le coperture vaccinali raggiunte non superassero il 16% ¹².

Dal 1995 tali preparati sono stati sostituiti dai vaccini acellulari, caratterizzati da migliori performance in termini di tollerabilità e sicurezza, che hanno determinato una drastica riduzione dell'incidenza, che dal 2000 risulta minore di 5 casi per 100.000 abitanti ¹². Tuttavia, in considerazione dei limitati costi di produzione, i vaccini a cellule intere sono ancora utilizzati in alcuni paesi occidentali e in molti paesi in via di sviluppo.

Il passaggio fondamentale per lo sviluppo dei vaccini acellulari di nuova generazione è stato l'individuazione degli antigeni cruciali per l'induzione della risposta immunitaria: tossina pertussica (PT), emoagglutinina filamentosa (FHA), pertactina (PRN) e fimbrie (FIM) ³⁰.

I vaccini acellulari si differenziano tra loro non solo in base al numero (1 [PT], 2 [PT e FHA], 3 [PT, FHA e PRN] o 5 componenti [PT, FHA, PRN e FIM 2 e 3]) e alla quantità di antigeni, ma anche per il tipo e la quantità di adiuvanti ed eccipienti in essi contenuti, e ai metodi di purificazione e detossificazione impiegati nel processo produttivo ³¹.

Analogamente ai vaccini a cellule intere, anche i vaccini acellulari sono resi disponibili in formulazioni combinate con l'anatossina difterica e tetanica (DTaP), con la componente poliomielitica in aggiunta alle precedenti

(DTaP-IPV), in formulazioni pentavalenti che includono, oltre ai precedenti, la componente antigenica dell'Hib e, infine, i vaccini esavalenti a indicazione pediatrica, che consentono di prevenire anche le infezioni provocate dal virus dell'epatite B ¹.

Il ciclo primario prevede la somministrazione di tre dosi, che nell'ambito dei calendari pediatrici, sono previste entro l'anno di età e 1 o 2 dosi *booster* al 18° mese di vita e/o a 5-6 anni di età, come nel caso dei vaccini a cellule intere (Tab. I).

Relativamente alle *performance* dei preparati vaccinali acellulari in termini di immunogenicità, ad oggi non è stato raggiunto un consenso circa i titoli anticorpali considerati proteggenti, specifici per ciascuna componente antigenica o per combinazione di antigeni.

Tuttavia, negli ultimi due decenni sono state ottenute evidenze per ciascuna tipologia di vaccino combinato, circa i titoli anticorpali elicitati in risposta alle singole componenti antigeniche, consentendo di effettuare un'analisi comparativa sia tra i vaccini disponibili sia dei preparati acellulari con quelli di prima generazione.

In particolare, lo studio clinico randomizzato in doppio-cieco condotto da Olin et al. negli anni 1993-1994 che ha coinvolto circa 83.000 bambini ha consentito di confrontare le risposte anticorpali elicitate in seguito alla somministrazione del ciclo primario (scheda 2, 4 e 6 mesi) utilizzando preparati acellulari a 2, 3 e a 5 componenti e dei vaccini a cellule intere dopo un mese dalla somministrazione della terza dose ³². Relativamente ai titoli anticorpali elicitati in risposta alla componente antigenica PT, è stato osservato che i vaccini acellulari a 2, 3 e 5 componenti determinano lo sviluppo di titoli anticorpali più elevati rispetto al preparato vaccinale a cellule intere. Inoltre, tra i vaccini acellulari, il preparato a 3 componenti mostra una superiorità rispetto ai vaccini acellulari a 2 e a 5 componenti. La concentrazione di anticorpi anti-PRN, invece, è risultata simile nei soggetti che avevano ricevuto i vaccini acellulari a 3 e 5 componenti e il vaccino a cellule intere, mentre è risultata inferiore in coloro ai quali era stato somministrato il preparato a 2 componenti. La concentrazione di anticorpi anti-FIM è risultata più elevata nei bambini vaccinati con il prodotto a cellule intere rispetto ai soggetti che avevano ricevuto il vaccino acellulare a 5 componenti; tuttavia, tra i preparati acellulari, il vaccino a 5 componenti ha dimostrato una superiorità rispetto ai prodotti a 2 e a 3 componenti. Infine, la risposta anticorpale sviluppa-

ta nei confronti dell'antigene FHA è risultata superiore dopo la somministrazione del vaccino a 2 componenti rispetto a quella osservata nei soggetti vaccinati con il prodotto a 5 componenti, che, a sua volta, è superiore a quella elicitata dai vaccini a cellule intere e acellulari a 3 componenti³².

Per quanto riguarda la durata dell'immunità conferita dai vaccini acellulari, è stato dimostrato che essa subisce un calo nel tempo, fino a scomparire in un periodo variabile da 4 a 12 anni dopo la somministrazione, come osservato anche per i preparati a cellule intere³³.

Risulta pertanto confermata la necessità di provvedere alla somministrazione di una dose *booster* sia ai soggetti in età pre-scolare, sia agli adolescenti, anche se correttamente vaccinati nei primi anni di vita, poiché possono rappresentare importanti sorgenti di infezione nei confronti dei neonati che non hanno ancora iniziato o completato il ciclo primario. I preparati indicati per gli adolescenti-adulti presentano un ridotto contenuto antigenico, al fine di superare i limiti in termini di tollerabilità, dimostrati dai prodotti a dosaggio antigenico intero quando somministrati dopo i sette anni di età^{29 34} (Tab. II). Recenti evidenze circa l'efficacia dei preparati a dosaggio antigenico ridotto ottenuta anche nei soggetti in età pre-scolare, suggeriscono l'opportunità di anticipare l'utilizzo di tale tipologia di preparati già per la somministrazione del primo *booster*³⁵.

Lo studio clinico di Olin et al. ha consentito, inoltre, di ottenere evidenze circa l'efficacia dei preparati acellulari a 3 e a 5 componenti e dei vaccini a cellule intere nei confronti della prevenzione delle forme cliniche "classiche" o non definite dalla durata della sintomatologia tussigena ma entrambe confermate attraverso coltura cellulare, nei tre anni successivi alla somministrazione di un ciclo primario a tre dosi (a 3, 5 e 12 mesi di età). Quando l'efficacia era stata valutata nei confronti delle forme di pertosse definite dal criterio clinico meno restrittivo, il vaccino a 3 componenti è risultato meno efficace di quello a 5 componenti (RR = 1,82, IC 95% = 1,14-2,9) e del preparato a cellule intere (RR = 2,55, IC 95% = 1,50-4,33). Gli Autori concludono, pertanto, ipotizzando un ruolo cruciale delle fimbrie di tipo 2 e 3 nella protezione nei confronti della colonizzazione da parte di *B. pertussis* e delle forme lievi della patologia.

Nel 1996 Gustafsson et al. hanno pubblicato i risultati di uno studio clinico randomizzato controllato che ha

confrontato un preparato vaccinale acellulare a 2 componenti con un vaccino a 5 componenti e con il prodotto a cellule intere allora disponibili negli USA somministrati a circa 9.800 bambini, in termini di efficacia nei confronti di forme cliniche confermate con coltura cellulare valutata durante un periodo di *follow-up* di 21-23,5 mesi dopo il completamento del ciclo primario. I risultati ottenuti hanno evidenziato che il preparato a 5 componenti presentava *performance* superiori rispetto ai vaccini a due componenti e a cellule intere³⁶.

Inoltre, il confronto dei dati di efficacia nei confronti delle forme cliniche confermate laboratoristicamente pubblicati da Greco et al. nel 1996 ottenuti in seguito alla somministrazione in soggetti in età pediatrica di vaccini a cellule intere e dei preparati acellulari a 3 e a 5 componenti a ridotto contenuto antigenico per le componenti PT e FHA, ha dimostrato la superiorità dei vaccini acellulari rispetto al preparato a cellule intere. Tra i vaccini acellulari, l'efficacia del prodotto a 5 componenti è risultata superiore (79%, IC 95% 73-82) rispetto a quella del vaccino a 3 componenti (71%, IC 95% 61-79%)³⁷.

Nel corso del tempo sono stati condotti diversi altri studi con metodologie rigorose e che hanno coinvolto ampie popolazioni, i cui risultati hanno evidenziato la superiorità dei vaccini contenenti almeno 3 componenti antigeniche. Molti di questi studi sono stati inclusi in una revisione sistematica condotta da Zhang et al. e pubblicata nel 2014, che aveva l'obiettivo di valutare le evidenze disponibili circa l'efficacia e la sicurezza dei preparati cellulari, attraverso l'analisi di 6 studi per un totale di circa 46.200 soggetti coinvolti e 52 trial clinici (numero totale di soggetti inclusi pari a circa 136.500) rispettivamente³⁸. Gli *outcome* considerati erano la forma "tipica", definita da una tosse parossistica di una durata ≥ 21 giorni e confermata attraverso esame colturale, sierologico o contatto con un convivente positivo alla coltura e la forma "lieve", caratterizzata da 7 o più giorni consecutivi di tosse con la conferma di infezione tramite coltura o sierologia. Per il primo *outcome*, i vaccini ad almeno tre componenti hanno mostrato un'efficacia pari all'84-85% nei confronti delle forme "tipiche" mentre per i preparati a 1 o 2 componenti è risultata compresa tra il 59 e il 78%. Quando erano considerate le forme "lievi", l'efficacia stimata per i vaccini con un numero di componenti antigeniche ≥ 3 era tra il 71 e il 78% mentre per gli altri vaccini acellulari si attestava tra il 41 e il 58%.

Tabella I. Vaccini anti-pertosse acellulari a dosaggio pieno disponibili in Italia ¹.

| Titolare AIC | Nome commerciale | Componenti antigeniche (n.) | Composizione | | Via somm. | Età e posologia | Indicazione |
|--|------------------|-----------------------------|---|--|-----------|---|--|
| Vaccini tetravalenti anti-difterite, -tetano, -pertosse e -poliovirus | | | | | | | |
| Sanofi Pasteur Europe | Tetravac® | 2 | <ul style="list-style-type: none"> Anatossina difterica purificata non meno di 30 UI Anatossina tetanica purificata non meno di 40 UI Anatossina pertussica purificata 25 µg Emoagglutinina filamentosa purificata 25 µg Poliovirus inattivato tipo 1, 40 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 2, 8 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 3, 32 unità antigene D Idrossido di alluminio 0,30 mg | | IM | <p>Ciclo primario (3 dosi da 0,5 mL): 1° dose: 2°-3° mese 2° dose: 3°-4° o 4°-5° mese 3° dose: 4°-5° o 5°-6° mese</p> <p>Oppure: 1° dose: 3° mese 2° dose: 5° mese 3° dose: 12° mese</p> <p>Dose di richiamo da 0,5 mL: Entro il 2° anno di vita</p> | <ul style="list-style-type: none"> Vaccinazione primaria nei neonati Dose di richiamo nei bambini che hanno precedentemente ricevuto un ciclo primario di vaccinazione con un vaccino antidifterico, antitetanico a cellule intere o un vaccino acellulare antipertossico, antipolio |
| GlaxoSmithKline SpA | Polioinfanrix® | 3 | <ul style="list-style-type: none"> Anatossina difterica non meno di 30 UI Anatossina tetanica non meno di 40 UI Anatossina pertussica 25 µg Emoagglutinina filamentosa 25 µg Pertactina 8 µg Poliovirus inattivato tipo 1 (ceppo Mahoney) 40 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 2 (ceppo MEF-1) 8 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 3 (ceppo Saukett) 32 unità antigene D Idrossido di alluminio idrato 0,50 mg | | IM | <p>Dose di richiamo da 0,5 mL: 1 singola dose dai 16 mesi ai 13 anni</p> | <ul style="list-style-type: none"> Soggetti dai 16 mesi ai 13 anni di età (inclusi coloro che hanno precedentemente ricevuto un ciclo primario di immunizzazione contro queste malattie) |
| Vaccino pentavalente anti-difterite, -tetano, -pertosse, -poliovirus, Haemophilus influenzae tipo b coniugato all'anatossina tetanica | | | | | | | |
| Sanofi Pasteur Europe | Pentavac® | 2 | <ul style="list-style-type: none"> Anatossina difterica non meno di 30 UI Anatossina tetanica non meno di 40 UI Anatossina pertussica purificata (PTxd) 25 µg Emoagglutinina filamentosa purificata 25 µg Poliovirus inattivato tipo 1 (ceppo Mahoney) 40 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 2 (ceppo MEF-1) 8 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 3 (ceppo Saukett) 32 unità antigene D Polisaccaride di <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B, coniugato con la proteina del tetano 10 µg Idrossido di alluminio 0,3 mg | | IM | <p>Ciclo primario (3 dosi da 0,5 mL): 1° dose: 2°-3° mese 2° dose: 3°-4° o 4°-5° mese 3° dose: 4°-5° o 5°-6° mese</p> <p>Oppure: 1° dose: 3° mese 2° dose: 5° mese 3° dose: 12° mese</p> <p>Dose di richiamo da 0,5 mL: Entro il 2° anno di vita</p> | <ul style="list-style-type: none"> Vaccinazione primaria nei neonati Dose di richiamo nei bambini che hanno precedentemente ricevuto un ciclo primario di vaccinazione con questo vaccino o nei bambini che hanno precedentemente ricevuto un vaccino antidifterico-antitetanico a cellule intere o un vaccino acellulare antipertossico-antipolio, in somministrazione contemporanea o meno con il vaccino coniugato liofilizzato anti <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo B |
| Vaccino esavalente anti-difterite, -tetano, -pertosse, -poliovirus, Haemophilus influenzae tipo B coniugato all'anatossina tetanica, anti-epatite B | | | | | | | |
| Sanofi Pasteur Europe | Hexyon® | 2 | <ul style="list-style-type: none"> Anatossina difterica non meno di 20 UI Anatossina tetanica non meno di 40 UI Anatossina pertussica 25 µg Emoagglutinina filamentosa purificata 25 µg Antigene di superficie del virus dell'epatite B 10 µg Poliovirus inattivato tipo 1 (ceppo Mahoney) 40 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 2 (ceppo MEF-1) 8 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 3 (ceppo Saukett) 32 unità antigene D Polisaccaride dell'<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B, coniugato a circa 22-36 µg di anatossina tetanica Idrossido di alluminio idrato 0,6 mg | | IM | <p>Ciclo primario (2/3 dosi da 0,5 mL): 2 dosi: 6-14 settimane o 3 dosi: 6-10-14 settimane</p> <p>Dose di richiamo da 0,5 mL: 1 singola dose da 0,5 mL almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del ciclo primario</p> | <ul style="list-style-type: none"> Vaccinazione primaria e di richiamo di neonati e bambini a partire dalle 6 settimane di età Laddove una dose di vaccino per l'epatite B sia stata somministrata alla nascita, Hexyon può essere impiegato in sostituzione delle dosi supplementari del vaccino per l'epatite B a partire dall'età di 6 settimane Se fosse necessaria una seconda dose di vaccino per l'epatite B prima di questa età, si deve ricorrere al vaccino monovalente per l'epatite B In assenza di vaccinazione per l'epatite B alla nascita, è necessario somministrare una dose di richiamo del vaccino per l'epatite B |

segue

continua Tabella I.

| Titolare AIC | Nome commerciale | Componenti antigeniche (n.) | Composizione | | Via somm. | Età e posologia | Indicazione |
|--|------------------|-----------------------------|---|--|-----------|--|--|
| Vaccino esavalente anti-difterite, -tetano, -pertosse, -poliovirus, Haemophilus influenzae tipo B coniugato all'anatossina tetanica, anti-epatite B | | | | | | | |
| GlaxoSmithKline Biologicals s.a. | Infanrix Hexa® | 3 | <ul style="list-style-type: none"> Anatossina difterica non meno di 30 UI Anatossina tetanica non meno di 40 UI Anatossina pertussica 25 µg Emoagglutinina filamentosa purificata 25 µg Pertactina 8 µg Antigene di superficie del virus dell'epatite B 10 µg Poliovirus inattivato tipo 1 (ceppo Mahoney) 40 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 2 (ceppo MEF-1) 8 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 3 (ceppo Saukett) 32 unità antigene D Polisaccaride dell'<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B, coniugato a circa 25 µg di anatossina tetanica come proteina carrier Iodossido di alluminio idrato 0,5 mg Fosfato di alluminio 0,32 mg | | IM | <p>Bambini nati a termine (ciclo primario a 2/3 dosi da 0,5 mL): Ciclo primario 3 dosi: 3 dosi con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi Dose di richiamo: 1 singola dose almeno 6 mesi dopo l'ultima dose primaria e preferibilmente prima dei 18 mesi di età Ciclo primario 2 dosi: 2 dosi con un intervallo di almeno 2 mesi tra le dosi Dose di richiamo: almeno 6 mesi dopo l'ultima dose primaria e preferibilmente tra gli 11 e i 13 mesi di età</p> <p>Bambini nati pretermine dopo almeno 24 settimane di gestazione (ciclo primario a 3 dosi da 0,5 mL): Ciclo primario 3 dosi: 3 dosi con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi Dose di richiamo: 1 singola dose almeno 6 mesi dopo l'ultima dose primaria e preferibilmente prima dei 18 mesi di età</p> | <ul style="list-style-type: none"> Vaccinazione primaria e di richiamo di neonati e bambini |
| MCM Vaccine B.V. | Vaxelis® | 5 | <ul style="list-style-type: none"> Anatossina difterica non meno di 20 UI Anatossina tetanica non meno di 40 UI Anatossina pertussica 20 µg Emoagglutinina filamentosa purificata 20 µg Pertactina 3 µg Fimbrie di tipi 2 e 3, 5 µg Antigene di superficie del virus dell'epatite B 10 µg Poliovirus inattivato tipo 1 (ceppo Mahoney) 40 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 2 (ceppo MEF-1) 8 unità antigene D Poliovirus inattivato tipo 3 (ceppo Saukett) 32 unità antigene D polisaccaride dell'<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B, coniugato a circa 50 µg di anatossina tetanica come proteina carrier Alluminio idrossifosfato solfato amorfo 0,15 mg Fosfato di alluminio 0,17 mg | | IM | <p>Ciclo primario (2/3 dosi da 0,5 mL): 2/3 dosi da somministrare con un intervallo di almeno 1 mese tra una dose e l'altra, a partire dalla 6ª settimana di età</p> <p>Dose di richiamo da 0,5 mL: 1 singola dose almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del ciclo primario</p> | <ul style="list-style-type: none"> Vaccinazione primaria e di richiamo di neonati e bambini a partire dalla 6ª settimana di età Laddove una dose di vaccino per l'epatite B sia stata somministrata alla nascita, Vaxelis può essere impiegato per dosi supplementari del vaccino contro l'epatite B a partire dalle 6 settimane di età Nel caso sia necessaria una seconda dose di vaccino contro l'epatite B prima di questa età, si deve utilizzare un vaccino monovalente per l'epatite B |

Le evidenze ad oggi disponibili dimostrano, pertanto, che esiste una stretta correlazione tra l'efficacia e la risposta anticorpale elicitata nei confronti delle componenti antigeniche, e, in particolare, risulta cruciale il ruolo di quattro agglutinine: il lipopolisaccaride, la PRN e le FIM 2 e 3^{39,40}. In considerazione di tale evidenza, l'OMS ha raccomandato sin dal 2007 l'inclusione delle componenti FIM 2 e 3 nei preparati a cellule intere⁴¹. Inoltre, l'efficacia protettiva dei vaccini acellulari contenenti almeno gli antigeni PRN e FIM (i.e. vaccino a 5 componenti), è risultata maggiore rispetto a quella dei preparati a una o due componenti antigeniche che contengono la sola PT o le componenti

PT e FHA⁴². Il ruolo della FHA risulta pertanto meno rilevante rispetto alle sopracitate componenti antigeniche⁴²⁻⁴⁴. Infine, come evidenziato da Zhang et al., i vaccini a due componenti che includono PT e FHA sono risultati meno efficaci rispetto ai preparati a 3 o a 5 componenti³⁸.

Strategie vaccinali contro la pertosse

Gli interventi di vaccinazione universale rivolti ai nuovi nati da tempo adottati nei paesi industrializzati e il raggiungimento di elevate coperture vaccinali hanno

condotto a una rilevante riduzione della circolazione della *B. pertussis* e dell'incidenza della patologia. I successi ottenuti sono stati favoriti dall'effetto di "trascinamento" determinato dall'utilizzo di vaccini combinati, quali i vaccini trivalente (anti-difterite, tetano e pertosse), quadrivalente, contenente anche la componente anti-poliomielite e il vaccino esavalente, che include, oltre ai precedenti, gli antigeni del virus dell'epatite B (HBV) e dell'*Haemophilus Influenzae* di tipo b (Hib). Tuttavia, la ridotta capacità dei vaccini anti-pertosse di indurre una protezione a lungo termine, soprattutto nelle aree dove da tempo l'infezione naturale è poco diffusa, ha fatto emergere la necessità di individuare

delle strategie vaccinali aggiuntive rispetto alla vaccinazione in età pediatrica, che prevenano la circolazione dell'infezione in tutte le fasce di età e che, soprattutto, permettano di prevenire la malattia nel lattante a rischio di sviluppare le complicanze più gravi. Secondo le evidenze disponibili, un efficace intervento preventivo nei confronti della pertosse deve essere basato, pertanto, su diverse strategie di intervento tra loro integrate⁴⁵. Tali strategie includono, in aggiunta alla somministrazione del ciclo primario costituito da 3 dosi di vaccino a 2, 3 e 4 mesi di vita o a 3, 5 e 11 mesi entro l'anno di vita⁴⁶, una dose di richiamo in età prescolare

Tabella II. Vaccini anti-pertosse acellulari a dosaggio pieno disponibili in Italia ¹.

| Titolare AIC | Nome commerciale | Tipologia | Composizione | Via Somm. | Età e posologia | Indicazione |
|--|------------------|-----------|---|-----------|---|--|
| Vaccino trivalente anti-difterite, -tetano e -pertosse | | | | | | |
| GlaxoSmithKline S.p.A. | Boostrix® | 3 | <ul style="list-style-type: none"> Anatossina difterica non meno di 2 UI (2,5 Lf) Anatossina tetanica non meno di 20 UI (5 Lf) Anatossina pertussica 8 µg Emoagglutinina filamentosa 8 µg Pertactina 2,5 µg Iodossido di alluminio 0,3 mg Fosfato di alluminio 0,2 mg | IM | ≥ 4 anni in poi: 0,5 mL (1 dose ogni 10 anni) | <ul style="list-style-type: none"> Soggetti dai 4 anni di età come dose di richiamo (anche con stato della vaccinazione primaria con DTPa incompleto o non noto) Può essere preso in considerazione durante il terzo trimestre di gravidanza |
| Sanofi Pasteur Europe | Triaxis® | 5 | <ul style="list-style-type: none"> Anatossina difterica non meno di 2 UI (2 Lf) Anatossina tetanica non meno di 20 UI (5 Lf) Anatossina pertussica 2,5 µg Emoagglutinina filamentosa 5 µg Pertactina 3 µg Fimbrie di tipo 2 e 3, 5 µg Fosfato di alluminio 1,5 mg (0,33 mg di alluminio) | IM | ≥ 4 anni in poi: 0,5 mL (1 dose ogni 10 anni) | <ul style="list-style-type: none"> Soggetti dai 4 anni come dose di richiamo in seguito a vaccinazione primaria Per il trattamento di ferite a rischio di tetano (con o senza la somministrazione concomitante di immunoglobuline tetaniche) Deve essere somministrato a donne in stato di gravidanza solo in caso di effettiva necessità, sulla base di una valutazione del rapporto rischio/beneficio |
| Vaccino tetravalente anti-difterite, -tetano, -pertosse e -poliovirus | | | | | | |
| GlaxoSmithKline S.p.A. | Polioboostrix® | 3 | <ul style="list-style-type: none"> Anatossina difterica non meno di 2 UI (2,5 Lf) Anatossina tetanica non meno di 20 UI (5 Lf) Anatossina pertussica 8 µg Emoagglutinina filamentosa 8 µg Pertactina 2,5 µg Virus poliomielitico tipo 1 (Ma-honey) 40 unità antigene D Virus poliomielitico tipo 2 (Ceppo MEF-1) 8 unità antigene D Virus poliomielitico tipo 3 (Ceppo Saukett) 32 unità antigene D Iodossido di alluminio (idrato e fosfato di alluminio) | IM | ≥ 3 anni in poi: 0,5 mL (1 dose ogni 10 anni) | <ul style="list-style-type: none"> Soggetti dai 3 anni di età come dose di richiamo (anche con stato della vaccinazione primaria con DTPa incompleto o non noto) Può essere preso in considerazione durante il terzo trimestre di gravidanza |

¹ AIFA. Banca dati farmaci. Disponibile al sito: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/>. Ultimo accesso 20/10/2017

o scolare (range di età variabile tra 3 e 7 anni). Il razionale dell'introduzione di tale dose di richiamo è basato sulla necessità di consolidare la *herd immunity*, prolungare la durata della protezione e prevenire la trasmissione della pertosse ai lattanti da parte dei contatti stretti, quali i fratelli che rappresentano una significativa sorgente di infezione.

L'Italia ha adottato tale strategia dal 1999 e il vigente Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 conferma la raccomandazione relativa al richiamo al momento dell'iscrizione alla scuola elementare, suggerendo anche l'utilizzo preferenziale di vaccini combinati⁴⁷. Inoltre, il decreto-legge n. 73 del 7 giugno 2017, convertito con modificazioni dalla legge 31 luglio 2017, n. 119, recante "Disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale, di malattie infettive e di controversie relative alla somministrazione di farmaci", include la vaccinazione anti-pertosse⁴⁸ tra le dieci vaccinazioni obbligatorie in via permanente e gratuite. Tra le strategie a maggiore impatto sulla circolazione della pertosse è stata individuata anche l'introduzione di una dose di richiamo nell'adolescente con dTpa, ove attualmente si concentra la maggior parte dei soggetti suscettibili e riconosciuti quale frequente fonte di infezione nei confronti dei neonati.

Le evidenze ottenute in Australia, dove durante l'epidemia di pertosse osservata negli anni 2008-2009 era stato messo in atto un intervento vaccinale rivolto a tutti gli studenti delle scuole superiori, è stata evidenziata una diminuzione dei casi non solo nei soggetti target dell'intervento ma anche nei neonati di età < 6 mesi⁴⁹. Tale strategia, inoltre, risulta essere altamente costo-efficace. Negli Stati Uniti è stato stimato che la vaccinazione di tutti i soggetti con un'età compresa tra 10-19 anni potrebbe prevenire 0,7-1,8 milioni di casi di pertosse e portare in 10 anni a un risparmio di 0,6-1,6 miliardi di dollari⁵⁰.

Tuttavia, nei paesi che hanno adottato la strategia di richiamo in età adolescenziale, la *compliance* alla vaccinazione è largamente subottimale. In Italia, ad esempio, le rilevazioni relative all'anno 2016 per la coorte di nascita 2000 riportano coperture vaccinali pari al 61,1%⁵¹.

Sono state valutate, pertanto, nuove strategie per migliorare le coperture vaccinali in questo *target*, quali l'estensione dei *setting* per la somministrazione delle vaccinazioni a quello scolastico e l'utilizzo di tutte le occasioni di contatto con il sistema sanitario (i.e. appuntamenti

per la somministrazione di altri vaccini, visite mediche presso il Pediatra o il Medico di Medicina Generale, contatti con il sistema sanitario che riguardano altri familiari) per offrire attivamente la vaccinazione^{52 53}.

Inoltre, nonostante la disponibilità di consolidate evidenze circa la raccomandazione alla somministrazione della dose *booster* in età adolescenziale, alcuni paesi non hanno ancora introdotto tale strategia e, tra coloro che la prevedono, si evidenziano differenze nell'età *target* individuata. A livello europeo è stato stimato che nel 2011 dodici paesi (Austria, Belgio, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Lussemburgo, Slovacchia, Spagna e Svezia) prevedevano la vaccinazione dei soggetti adolescenti⁵⁴ e le età indicate per la somministrazione variavano da 11-12 anni negli Stati Uniti e in Australia, a 9-17 anni in Germania, 12-18 anni in Italia, 11-13 anni in Francia e 14-16 anni in Canada⁵⁵.

La vaccinazione rappresenta il migliore strumento per la prevenzione della pertosse anche nell'adulto, ove si concentrano molti soggetti suscettibili e la *compliance* alla vaccinazione risulta largamente subottimale.

In Italia, le attuali raccomandazioni previste dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 prevedono la somministrazione del vaccino combinato anti-difterite, tetano e pertosse (dTpa) a ridotto contenuto antigenico quando la vaccinazione difto-tetanica sia indicata nell'adulto, compresa la profilassi post-esposizione del tetano, e almeno ogni 10 anni quale richiamo periodico. Tali occasioni comportano sia un vantaggio diretto per il soggetto adulto vaccinato sia la protezione degli eventuali neonati dei quali i soggetti adulti possono rappresentare contatti stretti⁴⁷.

Tra le strategie per ridurre il rischio di contagio del neonato è stata individuata anche la vaccinazione della madre durante il terzo trimestre di gravidanza o nell'immediato *post-partum*, che consentono di evitare che la madre possa rappresentare una potenziale sorgente di infezione per il lattante stesso. La somministrazione del vaccino combinato dTpa nel periodo della gestazione, inoltre, determina la trasmissione per via placentare degli anticorpi sviluppati in seguito alla somministrazione della vaccinazione, che conferiscono al neonato titoli protettivi nei primi mesi di vita⁵⁶.

I dati di sicurezza ottenuti attraverso uno studio prospettico osservazionale in cui il vaccino dTpa è stato somministrato a donne in gravidanza durante il terzo trimestre (793 esiti di gravidanza) e i dati derivanti

dalla sorveglianza passiva, non hanno rilevato il verificarsi di effetti indesiderati correlati alla somministrazione del vaccino né sul decorso della gravidanza né sulla salute del feto o del neonato ⁵⁷.

Inoltre, sono stati recentemente pubblicati alcuni studi che hanno coinvolto donne vaccinate più precocemente nel corso della gravidanza, che sembrano migliorare i titoli anticorpali elicitati dal neonato ^{58 59}. Tale indicazione, già recepita in alcuni paesi quali la Gran Bretagna, comporterebbe un beneficio aggiuntivo per i neonati pre-termine ⁶⁰.

Nonostante le evidenze disponibili e le consolidate esperienze condotte da alcuni paesi quali gli Stati Uniti ⁶¹, l'applicazione di tale strategia, seppur raccomandata in alcuni paesi industrializzati quali l'Italia, risulta largamente subottimale, principalmente a causa di fattori di natura economica ⁵⁶.

Oltre la madre, tutti i componenti del nucleo familiare e coloro che rappresentano contatti stretti dei neonati rappresentano una potenziale sorgente di infezione ⁶².

In uno studio condotto da Wendelboe et al. con l'obiettivo di accertare l'origine dell'infezione nei lattanti è risultato che la sorgente del contagio nel 78% dei lattanti presi in esame era rappresentata nella maggior parte dei casi dai genitori (55,1%), e a seguire dai fratelli (16,3%), e altri parenti o contatti stretti, quali zii (10,2%), amici e cugini (10,2%), nonni (6,1%) e baby-sitter (2%) ⁶³.

Pertanto, al fine di ridurre il rischio di pertosse in età neonatale, l'approccio ottimale prevede l'offerta della vaccinazione dTpa o con DTPa, a seconda dell'età e della situazione immunitaria nei confronti della pertosse, a questa tipologia di soggetti, prima della nascita o immediatamente dopo il parto secondo quanto previsto dalla cosiddetta "strategia cocoon" ³⁵. Uno studio prospettico condotto nei Paesi Bassi tra il 2006 e il 2008 ha stimato, infatti, che l'applicazione di tale strategia è in grado di ridurre del 35-55% i casi di pertosse nei lattanti ⁶⁴.

L'offerta della vaccinazione ai contatti stretti dei neonati può, tuttavia, presentare alcune criticità in termini di risorse necessarie per la sua applicazione e di possibilità di raggiungimento di tale tipologia di soggetti. In particolare, uno studio condotto da Forsyth et al. pubblicato nel 2016 ha individuato quali limiti principali della "strategia cocoon" l'entità delle risorse economiche, umane e organizzative necessarie per la sua implementazione, la scarsa accettabilità della vaccinazione da parte dei soggetti target, gli aspetti epidemiologici, che contribuiscono alla percezione dell'impatto della

patologia, e fattori sociali relativi all'educazione dei bambini e al numero di componenti familiari. Relativamente agli aspetti di natura economica, tale strategia si è dimostrata scarsamente costo-efficace quando confrontata con la vaccinazione della donna in gravidanza, considerando quali *outcome* i casi di pertosse notificati nei neonati (20% vs 33%), i ricoveri ospedalieri (19% vs 38%), i decessi (16% vs 49%) e i costi (1.172.825 \$ vs 414.523 \$) ⁶⁵.

Tali criticità rendono la "strategia cocoon" difficilmente applicabile ed è opportuno pertanto che sia utilizzata in combinazione alle altre strategie sopracitate (i.e. vaccinazione universale dei nuovi nati, dosi booster in età prescolare e adolescenziale, richiamo decennale nell'adulto e vaccinazione in gravidanza) ¹⁶.

Infine, tra le strategie di prevenzione della pertosse è prevista anche la vaccinazione degli operatori sanitari, che assume particolare rilevanza in considerazione del potenziale ruolo di sorgente di infezione nei confronti di pazienti, soprattutto pediatrici, che possono presentare immunodepressione e altre co-comorbidità che aumentano la probabilità di sviluppare forme gravi della patologia.

Tuttavia, le coperture vaccinali raggiunte tra gli operatori sanitari nel periodo 2005-2011 negli Stati Uniti, sono modeste, attestandosi tra il 15,9% e il 27%, come peraltro riscontrato per altre malattie prevenibili mediante vaccinazione trasmissibili in ambito nosocomiale ⁶⁹.

La trasmissione nosocomiale della pertosse è ampiamente documentata e le conseguenze associate alle epidemie descritte in letteratura sono rilevanti in termini di morbosità, di mortalità e costi, sia diretti sia indiretti ⁶⁶⁻⁶⁸.

In considerazione della sussistenza di tali rischi, in molti paesi sviluppati sono state introdotte raccomandazioni specifiche rivolte agli operatori sanitari, in particolare ai pediatri e ai ginecologi-ostetrici ^{69 70}. In Italia, il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019 include la vaccinazione anti-pertussica tra quelle raccomandate per gli operatori sanitari. Tale indicazione è estesa anche agli studenti dei corsi di laurea dell'area sanitaria ⁴⁷.

L'implementazione di efficaci interventi di immunizzazione rivolti al personale sanitario è cruciale per la prevenzione e il controllo della diffusione della pertosse in ambito assistenziale. Programmi vaccinali ben strutturati, che individuino aree a maggior rischio quali priorità di intervento (Pediatria, Pronto Soccorso, Neonatologia, ecc.) possono, infatti, ridurre in modo sostanziale il numero degli operatori suscettibili e, di conseguenza, il

loro rischio sia di acquisire l'infezione, sia di trasmetterla ai pazienti, familiari e a gruppi a maggior rischio di gravi complicanze.

Conclusioni

In conclusione, la pertosse rappresenta una patologia infettiva che pone a rischio la salute soprattutto dei neonati, ma che si può contrarre a ogni età. In considerazione del declino della protezione immunitaria sviluppata sia in seguito alla somministrazione della vaccinazione sia dopo aver contratto l'infezione naturalmente, questa patologia non può essere controllata solamente con la vaccinazione universale in età pediatrica e la somministrazione di dosi *booster* in età pre-scolare e adolescenziale, ma tale strategia deve essere integrata dall'individuazione di altri soggetti *target* che potrebbero rappresentare rilevanti fonti di infezione nei confronti dei soggetti in età pediatrica (i.e. donne in gravidanza, familiari e altri contatti stretti dei neonati e operatori sanitari).

Relativamente ai preparati vaccinali disponibili, le evidenze dimostrano che il numero, la tipologia e il quantitativo delle componenti antigeniche, la schedula utilizzata e la copertura vaccinale ottenuta influenzano l'efficacia dei singoli vaccini acellulari.

In particolare, i vaccini multicomponenti mostrano ot-

time *performance* nei confronti delle forme cliniche di pertosse confermate laboratoristicamente. Dal punto di vista qualitativo, le componenti antigeniche che hanno dimostrato un ruolo centrale nell'elicitarne risposte efficaci sono rappresentate da PT, PRN e FIM, mentre l'FHA risulta rivestire un ruolo di minor rilevanza.

Inoltre, il preparato a ridotto contenuto antigenico dTpa è indicato per la somministrazione delle dosi *booster* e non nell'ambito del ciclo primario.

Relativamente alle coperture vaccinali, è stato ampiamente dimostrato che una copertura di almeno il 90% con 3 dosi di DTPa consente di ottenere i migliori risultati in termini di efficacia, e rimane pertanto l'obiettivo prioritario a livello globale, specialmente nei paesi nei quali la pertosse rappresenta un grave problema di Sanità Pubblica per lattanti e bambini piccoli.

Nonostante la disponibilità di preparati vaccinali sicuri, efficaci e combinati con altre componenti, che consentono di proteggere il soggetto nei confronti di diverse patologie infettive attraverso un'unica somministrazione, la *compliance* alla vaccinazione in alcuni soggetti *target* è subottimale. È necessario pertanto implementare attività di formazione rivolte sia agli operatori sanitari sia alla popolazione, basate sia sulla sensibilizzazione alla patologia, in termini diagnostici, terapeutici e di sorveglianza epidemiologica, sia sulle *performance* dimostrate dai preparati vaccinali disponibili e le strategie vaccinali utili a ottimizzarne l'impatto.

Bibliografia

- Weekly Epidemiological Report. Pertussis vaccines: WHO Position Paper 2015, 90th year. no. 35, 90, 433-460. <http://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf?ua=1>.
- Global and regional immunization profile. WHO. http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/gsg_profile.pdf?ua=1.
- Global Health Observatory Data Repository, WHO. <http://apps.who.int/gho/data/view.main.ghe1002015-CH4?lang=en>.
- Immunization, vaccines and biologicals. WHO. http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/pertussis/en.
- Ebell MH, Marchello C, Callahan M. Clinical diagnosis of bordetella pertussis infection: a systematic review. *J Am Board Fam Med* 2017;30:308-19.
- Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, et al. Pertussis: microbiology, disease, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev* 2016;29:449-86.
- Bartolozzi G. Vaccini e vaccinazioni. Elsevier-Masson Edizioni. 2012.
- Greenberg DP, Von König CH, et al. Health burden of pertussis in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:S39-43.
- Gonfiantini MV, Villani A, Gesualdo F, et al. Attitude of Italian physicians toward pertussis diagnosis. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9:1485-8.
- Cherry JD. The history of pertussis (whooping cough): 1906-2015: facts, myths, and misconceptions. *Curr Epidemiol Rep* 2015;2:120-30.
- Lutsar I, Anca I, Bakir M, et al. Epidemiological characteristics of pertussis in Estonia, Lithuania, Romania, Czech Republic, Poland and Turkey - 1945 to 2005. *Eur J Pediatr* 2009;168:407-15.
- Gonfiantini MV, Carloni E, Gesualdo F, et al. Epidemiology of pertussis in Italy: Disease trends over the last century. *Euro Surveill* 2014;19:pii=20921.
- Kowalzik F, Barbosa AP, Fernandes VR, et al. Prospective multinational study of pertussis infection in infants and their household contacts. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:238-42.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Pertussis. Stockholm: ECDC

2016. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Pertussis%20AER.pdf>.
- 15 Ministero della Salute. http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/dati_lta.asp#pertosse.
 - 16 Gabutti G, Rota MC. Pertussis: a review of disease epidemiology worldwide and in Italy. *Int J Environ Res Public Health* 2012;9:4626-38.
 - 17 ECDC 2016. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.
 - 18 Skoff TH, Kenyon C, Cocoros N, et al. Sources of infant pertussis infection in the United States. *Pediatrics* 2015;136:63541.
 - 19 Wiley KE, Zuo Y, Macartney KK, et al. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine* 2013;31:618-25.
 - 20 ECDC. Vaccine schedule. <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>.
 - 21 Gabutti G, Rota MC, Bonato B, et al. Hospitalizations for pertussis in Italy, 1999-2009: analysis of the hospital discharge database. *Eur J Pediatr* 2012;171:1651-5.
 - 22 Englund JA, Anderson EL, Reed GF, et al. The effect of maternal antibody on the serologic response and the incidence of adverse reactions after primary immunization with acellular and whole-cell pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus toxoids. *Pediatrics* 1995;96:580-4.
 - 23 Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from 10-year community studies. *Br Med J* 1988;296:612-4.
 - 24 Cherry JD, Brunell PA, Golden GS, et al. Report of the task force on pertussis immunization 1988. *Pediatrics* 1988;81(Suppl.):933-84.
 - 25 Torvaldsen S, McIntyre PB. Effect of the preschool pertussis booster on national notification of disease in Australia. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:956-9.
 - 26 Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonio J. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine* 2003;21:2003-14.
 - 27 WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2010;85:385-400.
 - 28 Rennels MB. Extensive swelling reactions occurring after booster doses of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines. *Seminars Ped Infect Dis* 2003;14:196-8.
 - 29 Baron ES, Goldberg E, Hellmann S, et al. Combined DTPHBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and Haemophilus influenzae b (HIB). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD005530.
 - 30 Spector TB, Maziarz EK. Pertussis. *Med Clin N Am* 2013;97:537-52.
 - 31 Cherry JD. Pertussis: the trials and tribulations of old and new pertussis vaccines. *Vaccine* 1992;10:1033-8.
 - 32 Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, et al. Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. *Lancet* 1997;350:1569-77.
 - 33 Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:S58-61.
 - 34 Chang S, O'Connor PM, Slade BA, et al. U.S. postlicensure safety surveillance for adolescent and adult tetanus, diphtheria and acellular pertussis vaccines: 2005-2007. *Vaccine* 2013;31:1447-52.
 - 35 Gabutti G, Trucchi C, Conversano M, et al. Booster vaccination: the role of reduced antigen content vaccines as a preschool booster. *Biomed Res Int* 2014;2014:541319.
 - 36 Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, et al. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med* 1996;334:349-55.
 - 37 Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, et al. and the Progetto Pertosse Working Group. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. *N Engl J Med* 1996;334:341-8.
 - 38 Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, et al. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD001478.
 - 39 Hewlett EL, Halperin SA. Serological correlates of immunity to *Bordetella pertussis*. *Vaccine* 1998;16:1899-900.
 - 40 Gorringer AR, Vaughan TE. *Bordetella pertussis* fimbriae (Fim): relevance for vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2014;3:1205-14.
 - 41 WHO Committee on Biological Standardization – WHO Technical Report Series, No. 941 – Fifty-sixth Report 2007. <http://digicollection.org/hss/documents/s16100e/s16100e.pdf>.
 - 42 Cherry JD, Gornbein J, Heininger U, et al. A search for serologic correlates of immunity to *Bordetella pertussis* cough illnesses. *Vaccine* 1998;16:1901-6.
 - 43 Storsaeter J, Hallander HO, Gustafsson L, et al. Levels of antipertussis antibodies related to protection after household exposure to *Bordetella pertussis*. *Vaccine* 1998;16:1907-16.
 - 44 Olin P, Hallander HO, Gustafsson L, et al. How to make sense of pertussis immunogenicity data. *Clin Infect Dis* 2001;33:S288-S291.
 - 45 Bechini A, Tiscione E, Boccalini S, et al. Acellular pertussis vaccine use in risk groups: adolescents, pregnant women, newborns and health care workers: a review of evidences and recommendations. *Vaccine* 2012;30:5179-90.
 - 46 ECDC. ECDC guidance: Scientific panel on childhood immunization schedule: Diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) vaccination. Stockholm 2009. http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0911_GUI_Scientific_Panel_on_Childhood_Immunitation_DtP.pdf.
 - 47 Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf
 - 48 Decreto-legge 07 giugno 2017, n. 73, convertito con modificazioni dalla L. 31 LUGLIO 2017, N. 119. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=59548>.
 - 49 Quinn HE, McIntyre PB. The impact of adolescent pertussis immunization, 2004–2009: lessons from Australia. *Bull World Health Organ* 2011;89:666-74.
 - 50 Hay JW, Ward JL. Economic considerations for pertussis booster vaccination in adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(6 Suppl.):S127-33.

- ⁵¹ Ministero della Salute. Vaccinazioni dell'età pediatrica e dell'adolescente – coperture vaccinali. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_20_allegati_itemAllegati_3_fileAllegati_itemFile_5_file.pdf
- ⁵² CDC. Use of mass Tdap vaccination to control an outbreak of pertussis in a high school-Cook County, Illinois, September 2006-January 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:796-9.
- ⁵³ Wong CA, Taylor JA, Wright JA, et al. Missed opportunities for adolescent vaccination, 2006-2011. *J Adolesc Health* 2013;53:492-7.
- ⁵⁴ Vaccine European New Integrated Collaboration Effort. Vaccination coverage assessment in EU/EEA; 2011. VENICE II Consortium, August 2011-March 2012. http://venice.cineca.org/Final_Vaccination_Coverage_Assessment_Survey_2011_1.pdf
- ⁵⁵ Chiappini E, Stival A, Galli L, et al. Pertussis re-emergence in the postvaccination era. *BMC Infect Dis* 2013;13:151.
- ⁵⁶ Gkentzi D, Katsakiori P, Marangos M, et al. Maternal vaccination against pertussis: a systematic review of the recent literature. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102:F456-F463.
- ⁵⁷ AIFA. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000200_034813_RCP.pdf&retry=0&sys=mOb113.
- ⁵⁸ Eberhardt CS, Rohner GB, Lemaître B, et al. Pertussis antibody transfer to preterm neonates after second- versus third trimester maternal immunization. *Clin Infect Dis* 2017;64:1129-32.
- ⁵⁹ Raya BA, Edwards KM, Scheifele DW, et al. Pertussis and influenza immunisation during pregnancy: a landscape review. *Lancet Infect Dis* 2017;17:e209-e222.
- ⁶⁰ NHS. Vaccination against pertussis (whooping cough) – an update for registered healthcare practitioners - Questions and Answers. April 2016 <http://www.nes.scot.nhs.uk/media/3539495/Pertussis%20FAQs%20210416.pdf>.
- ⁶¹ Khodr ZG, Bukowinski AT, Gumbs GR, et al. Tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination during pregnancy and reduced risk of infant acute respiratory infections. *Vaccine* 2017;35:5603-10.
- ⁶² Bigard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, et al. Infant pertussis: who was the source? *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:985-9.
- ⁶³ Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, et al. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:293-9.
- ⁶⁴ De Greeff SC, Mooi FR, Westerhof A, et al. Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. *Clin Infect Dis* 2010;50:1339-45.
- ⁶⁵ Forsyth K, Plotkin S, Tan T, et al. Strategies to decrease pertussis transmission to infants. *Pediatrics* 2015;135:e1475-82
- ⁶⁶ Ward A, Caro J, Bassinet L, et al. Health and economic consequences of an outbreak of pertussis among healthcare workers in a hospital in France. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005;26:288-92.
- ⁶⁷ Baggett HC, Duchin JS, Shelton W, et al. Two nosocomial pertussis outbreaks and their associated costs – King County, Washington, 2004. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:537-43.
- ⁶⁸ Elumogo TN, Booth D, Enoch DA, et al. *Bordetella pertussis* in a neonatal intensive care unit: identification of the mother as the likely source. *J Hosp Infect* 2012;82:133-5.
- ⁶⁹ Kaltsas A, Sepkowitz K. Vaccinations for healthcare personnel: update on influenza, hepatitis B, and pertussis. *Curr Opin Infect Dis* 2013;26:366-77.
- ⁷⁰ Sydnor E, Perl TM. Healthcare providers as sources of vaccine-preventable diseases. *Vaccine* 2014;32:4814-22.

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.

quiz allergia alimentare

1) Per fare diagnosi di FPIES acuta in un paziente con storia clinica di segni e sintomi tipici:

- a) È sempre necessario il test di provocazione orale quale conferma diagnostica.
 - b) Si può evitare il test di provocazione orale se il paziente abbia presentato anche un solo episodio di FPIES acuta, purché tipico e severo.
 - c) Si può evitare il test di provocazione orale se il paziente abbia presentato almeno due episodi tipici di FPIES acuta.
 - d) Si può evitare il test di provocazione orale se il paziente abbia presentato almeno tre episodi tipici di FPIES acuta.
-

2) Quale affermazione riguardo il divezzamento e l'allergia alimentare è corretta?

- a) Se il bambino è allattato al seno la mamma deve eliminare o, quantomeno, limitare, l'assunzione di alimenti potenzialmente allergizzanti.
 - b) Nel bambino con familiarità per atopia, è bene intraprendere il divezzamento dopo i 7 mesi di vita, per favorire la maturazione del sistema immunitario e la tolleranza, sia nei bambini con che senza familiarità atopica.
 - c) Vi è evidenza che ritardando l'introduzione di alimenti potenzialmente allergizzanti dopo i primi 9-12 mesi di vita, vi sia una riduzione dell'incidenza di allergie nella popolazione pediatrica generale.
 - d) L'alimentazione complementare deve essere intrapresa non prima dei 4 mesi ma non ritardata oltre i 6, possibilmente continuando ad allattare al seno, senza che ci sia la necessità di ritardare l'introduzione di cibi potenzialmente allergizzanti, indipendentemente dal rischio atopico (questo atteggiamento non varrebbe per la prevenzione delle allergie alle arachidi).
-

3) In quale di questi scenari il TPO può essere rimandato per l'alta possibilità di positività?

- a) Bb di 3 aa con storia di reazione avversa all'alimento recente (6-12 mesi) +SPT con estratto di latte vaccino > 8 mm.
-

- b) Bb di 3 aa con storia di reazione avversa all'alimento *recente (6-12 mesi)* +SPT con estratto di latte vaccino > 6 mm.
- c) Bb di 3 aa con storia di reazione avversa all'alimento *recente (6-12 mesi)* +SPT con latte fresco pastorizzato > 8 mm.
- d) Bb di 3 aa con storia di reazione avversa all'alimento *recente (6-12 mesi)* e suggestiva di allergia IgE mediata +SPT con estratto di latte vaccino > 8 mm.

4) Nel caso in cui un bambino manifesti shock anafilattico il comportamento corretto prevede:

- a) La rapida somministrazione di adrenalina per via endovenosa oppure per via intramuscolare di una dose maggiore.
- b) La pronta somministrazione di adrenalina per via intramuscolare profonda.
- c) La somministrazione di antistaminico e cortisone in bambini piccoli e la somministrazione di adrenalina solo dopo aver raggiunto un primo punto di Pronto Soccorso.
- d) La somministrazione di adrenalina solo dopo antistaminico e cortisone risultati inefficaci.

5) La biologia molecolare nella diagnosi delle allergie alimentari è:

- a) Sempre utile nella diagnosi di ogni tipo di allergia alimentare.
- b) Una indagine di primo livello, da praticare subito.
- c) Una indagine di secondo livello, da praticarsi in casi selezionati.
- d) Una indagine utile a distinguere in modo certo gli allergici dai tolleranti.

6) Quali criteri possono essere predittivi per una reazione severa al TPO per alimento?

- a) Pregressa storia di anafilassi, età adolescenziale ed allergia alla frutta secca.
- b). TPO con uovo nel lattante del secondo semestre.
- c). Elevato valore di IgE sieriche specifiche senza pregressa esposizione a quell'alimento.
- d) Cross reattività dell'alimento testato con altri alimenti verso cui il bambino è allergico.

7) Ragazzo di 11 anni alcune settimane fa dopo assunzione di una discreta quantità di noccioline americane, assunte in precedenza diverse volte senza problemi, presenta lieve edema palpebrale e labiale associato a prurito orale, in assenza di difficoltà respiratoria e manifestazioni gastrointestinali. Nella anamnesi storia di pollinosi insorta per la prima volta quest'anno nel periodo primaverile. Non storia di anafilassi. SPT positivi per Betulla 5 mm, nocciola 3 mm e arachide 4 mm, negativi per la pesca e la noce. Esegue prelievo per la diagnostica molecolare con positività per Ara h8 e Cora 1 e negatività per Cor a8, Cor a14, Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h 9. Quale diagnosi potete sospettare?

- a) Allergia alle LTP.
- b) Allergia alle Bet v1.
- c) Allergia alle profiline.
- d) Allergia alle noci e ai semi.

8) Indicare le migliori strategie terapeutiche in un bambino con esofagite eosinofila che sia stato trattato per circa 12 mesi con steroide inalatorio deglutito associato in alcuni casi al sistemico, con beneficio durante il trattamento e successiva ricomparsa dei sintomi alla sospensione della terapia cortisonica:

- a) Nuovo ciclo con steroide inalatorio per altri 6 mesi.

- b) Tentativo di un periodo di dieta elementare associata ad eliminazione di uovo, latte, grano, pesce, soia ed arachide, seguita da reintroduzione di ogni singolo alimento eliminato ogni 6-12 settimane, sotto stretto controllo clinico ed endoscopico.

- c) Ciclo di terapia con steroide sistemico per 6 mesi.

- d) Iniziare ciclo con omalizumab sottocute per almeno 6 mesi.



a cura della Commissione Diagnostica della SIAIP

Simona Barni¹, Stefania Arasi^{2, 3}, Carla Mastrorilli^{3, 4}, Davide Caimmi⁵,
Pasquale Comberiatì⁶, Lucia Diaferio⁷, Umberto Pelosi⁸, Francesco Paravati⁹

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

ALLERGIA AL GRANO: approccio diagnostico

Epidemiologia e fonti allergeniche

Il grano o frumento (*Triticum aestivum*) è il cereale più diffuso in tutto il mondo perché cresce facilmente in differenti aree climatiche. Il grano ha inoltre un alto valore nutrizionale e può essere processato in diversi cibi come pane, pasta, pizza e in bevande come la birra ¹.

Il grano è una graminacea appartenente alla famiglia delle Poacee. Il contenuto proteico del grano rappresenta il 10-15% del suo peso secco. Le proteine possono essere classificate in tre frazioni basandosi sulla loro solubilità: 1) le albumine e le globuline solubili in acqua o in soluzioni saline deboli, 2) le gliadine, solubili in soluzioni idroalcoliche e 3) le glutenine solubili in soluzioni diluite di acidi o alcali. Le ultime due frazioni costituiscono l'85% delle proteine del grano e sono conosciute come glutine o prolamine a causa dell'alto contenuto in prolina; ad esse è dovuta la capacità della farina di grano di essere panificata in quanto in grado di formare un impasto visco-elastico capace di trattenere l'aria ².

Mentre il latte e l'uovo rappresentano le allergie più frequenti in età pediatrica quella al grano si posiziona al terzo posto almeno in Germania, Giappone e Finlandia ³.

La sua prevalenza, sia in età pediatrica che negli adulti, varia dallo 0,4 al 4% dipendendo dall'età del paziente e dall'area geografica ³.

Allergeni del grano

I principali allergeni del grano sono descritti nella Tabella I ⁴.

Manifestazioni cliniche

Le malattie correlate al grano si dividono in autoimmunitarie (malattia celiaca e la dermatite erpetiforme di Duhring) e allergiche. Le allergiche comprendono sia le allergie IgE-mediate (orticaria/angioedema, anafilassi, anafilassi grano-dipendente indotta da sforzo fisico, l'asma e la rinite dei panettieri) che quelle non IgE-mediate (esofagite eosinofila e gastrite eosinofila) ⁵. Esiste poi un'entità, non ancora ben caratterizzata dal punto di vista patogenetico, che prende il nome di "gluten sensitivity" o sensibilità al glutine diversa dalla celiachia (NCGS). Questa sindrome è caratterizzata dalla presenza di sintomi intestinali ed extraintestinali che compaiono con l'ingestione di alimenti contenenti glutine, in pazienti in cui la malattia celiaca e l'allergia alle proteine del frumento siano state escluse ⁶.

Noi parleremo delle malattie allergiche IgE-mediate.

Si possono presentare 4 diversi scenari clinici a seconda della via di sensibilizzazione ⁷:

A. Allergia alimentare a grano IgE-mediata.

I soggetti allergici sviluppano sintomi da minuti a 2 ore dopo l'assunzione di grano. I sintomi includono orticaria, angioedema, eritema, prurito, vomito, dolore addominale, tosse, raucedine, wheezing, stridore, distress respiratorio, congestione nasale fino all'anafilassi. Questo pattern clinico può includere inoltre il peggioramento della dermatite atopica e i sintomi gastro-intestinali come dolore addominale o diarrea.

La precoce sensibilizzazione per via gastro-intestinale o cutanea a allergeni stabili del grano (omega-5-gliadina, glutenina

Tabella I. I principali allergeni del grano.

| Allergene | Nome biochimico | Allergenicità | Fattori di rischio | Significato clinico |
|-----------|---|---|---|---|
| Tri a 12 | Profillina | | Farina inalata | Allergia dei panettieri, non significativa nell'allergia alimentare |
| Tri a 14 | ns-LTP | Non cross reagisce con le graminacee | L'allergenicità è aumentata dalla transglutaminasi tissutale | Può giocare un ruolo nella anafilassi da grano-sforzo dipendente e in alcuni casi di allergia alimentare |
| Tri a 15 | Inibitore monomero dell' α -amilasi 0.29 | 60% dei pazienti tipo A | | |
| Tri a 18 | Agglutinina isolectina I | ? | Elevato rischio atopico nelle allergie alimentari dell'infanzia, eczema atopico ed esposizione al grano | È riconosciuto principalmente dai pazienti con l'asma dei panettieri? |
| Tri a 19 | ω -5 gliadina | 50-70% dei pazienti allergici al grano | Elevato rischio atopico nelle allergie alimentari dell'infanzia, eczema atopico ed esposizione al grano | >80%?, marker di severità e persistenza di allergia? |
| Tri a 20 | γ -gliadina | 50-70% dei pazienti allergici al grano | Elevato rischio atopico nelle allergie alimentari dell'infanzia, eczema atopico ed esposizione al grano | Possibile miglior marker di severità |
| Tri a 21 | α - β -gliadina | >50% dei pazienti allergici al grano? | | >50% |
| Tri a 25 | Tioredoxina | Cross reagisce con le graminacee | Farina inalata | |
| Tri a 26 | Glutenina ad alto peso molecolare | 50-70% dei pazienti allergici al grano, tutti coloro che hanno reazioni severe | | Significativa, test da combinare con altre proteine derivate dal glutine |
| Tri a 27 | Omologo della tiolo reductasi | Allergene frequentemente identificato tra i panettieri | Farina inalata | Non significativo nell'allergia alimentare? |
| Tri a 28 | Inibitore dimerico dell' α amilasi 0.19 | 50-70% dei pazienti allergici al grano | | Come singolo allergene, ottima combinazione di sensibilità e specificità |
| Tri a 29 | Inibitore tetramero dell' α -amilasi CM1/CM2 | 37% dei pazienti con allergia alimentare | | |
| Tri a 30 | Inibitore tetramero dell' α -amilasi CM3 | | | Alta specificità per l'asma dei panettieri |
| Tri a 31 | Triosefosfato-isomerasi | | | Raramente riconosciuto dai pazienti con l'asma dei panettieri, nessun dato sull'allergia alimentare |
| Tri a 32 | 1-cys-perossiredossina | ? | Farina inalata | Riconosciuto dai pazienti con l'asma dei panettieri |
| Tri a 33 | Serpina | | Farina inalata | Riconosciuto dai pazienti con l'asma dei panettieri, nessun dato sull'allergia alimentare |
| Tri a 34 | Glicer aldeide 3 fosfo-deidrogenasi | Bassa | | Raramente riconosciuto dai pazienti con l'asma dei panettieri |
| Tri a 35 | Deidrina | ? | Farina inalata | Riconosciuto principalmente dai pazienti con l'asma dei panettieri |
| Tri a 36 | Glutenina a basso peso molecolare GluB3-23 | 60-80% dei pazienti con allergici al grano | | >50%, test da combinare con altre proteine derivate dal glutine test da combinare con altre proteine derivate dal glutine |
| Tri a 37 | α -purotionina | 16% dei pazienti con allergia alimentare, pazienti con asma dei panettieri non sensibilizzati | | Marker di severità per l'allergia alimentare? |

ad alto e basso peso molecolare, inibitore dell'alfa amilasi) nei bambini atopici è alla base dell'allergia al grano IgE-mediata che si può manifestare fino all'età scolare e in alcuni casi fino all'adolescenza.

B. Anafilassi grano-dipendente indotta dall'esercizio fisico: consiste in una manifestazione anafilattica che compare in soggetti sensibilizzati i quali, avendo mangiato alimenti contenenti grano, svolgono attività fisica generalmente nelle 2-4 ore successive; sia la sensibilizzazione che l'esercizio fisico sono indispensabili per la comparsa dei sintomi. La sindrome interessa l'età adulta e la seconda infanzia: il quadro clinico può variare da forme di orticaria/angioedema localizzate fino a manifestazioni generalizzate con dispnea e ipotensione fino allo shock; l'intervallo intercorrente tra ingestione dell'alimento ed esercizio fisico varia dai 10 minuti alle 4 ore, così come la durata dell'esercizio prima della comparsa dei disturbi (da 10 minuti ad 1 ora). L'eziopatogenesi non è nota: è stata avanzata l'ipotesi che si tratti di una manifestazione di allergia alimentare in pazienti con "bassa reattività immunologica" che necessitano di un fattore scatenante per la comparsa dei sintomi. La sensibilizzazione alla omega-5-gliadina è il marker più specifico per questo pattern clinico anche se i pazienti sono sensibilizzati anche ad altri allergeni del grano.

C. Allergia o asma dei panettieri: deriva dalla inalazione della farina di grano.

D. Orticaria da contatto: è associata all'uso di cosmetici (shampoo, sapone) che contengono prodotti insolubili del grano.

Diagnosi

La diagnosi di allergia al grano deve essere posta sulla base di un'accurata anamnesi, di un'attenta valutazione di segni e sintomi clinici; ricerca di IgE specifiche sia mediante prick test cutaneo (SPT) che dosaggio sierico (ImmunoCAP) e infine il test di provocazione orale (TPO) ⁶.

- Lo SPT viene effettuato utilizzando l'estratto commerciale del grano che ha il grande limite di contenere gli allergeni solubili presenti nella frazione "albumine/globuline" e non quelli insolubili come quelli della gliadina.
- Le IgE sieriche specifiche disponibili in commercio sono:
 - l'estratto del grano (alta sensibilità ma bassa specificità) utile nei pattern clinici A-B-C;
 - l'omega-5-gliadina (Tri a 19) per i pattern clinici A e B;
 - Tri a 14 (ns-LTP) per i pattern clinici A e B. Può aiutare nel differenziare la sensibilizzazione al grano dall'allergia ai pollini in pazienti con alti livelli di IgE sieriche specifiche per graminacee;
 - inibitore dell'alfa amilasi (in particolare il dimerico 0.19, Tri a 28), glutenine ad alto e basso peso molecolare (Tri a 26, Tri a 36), Tri a 37 per i pattern clinici A e C;
 - Tri a 27, 28, 29, 32 per il pattern clinico C.
- Il TPO è uno strumento diagnostico non ottimale, in quanto richiede lunghi tempi di esecuzione e disagio per il bambino e per il personale sanitario; è gravato dal potenziale rischio di comparsa di reazioni cliniche di entità non sempre prevedibile e deve essere eseguito in ambienti idonei (day hospital, ricovero). Ad oggi rimane, tuttavia, il "gold standard", cioè il test migliore che abbiamo a disposizione, in termini di sensibilità e specificità, per formulare una diagnosi corretta. Per approfondimenti sulle indicazioni e modalità di esecuzione del TPO si rimanda alle Linee Guida della EAACI (*European Academy of Allergology and Clinical Immunology*) ⁸.

Gestione terapeutica

Dopo la diagnosi, i pazienti con allergia al grano devono seguire una dieta di eliminazione per il grano. La reattività crociata con altri cereali si verifica nel 20% dei casi e soprattutto con orzo e segale, anche se in molti casi è presente soltanto una sensibilizzazione allergica (IgE specifiche positive) non accompagnata da manifestazioni cliniche. Pertanto, l'eliminazione contestuale di tutti i cereali dalla dieta, senza una verifica della loro tollerabilità, è una pratica clinicamente e nutrizionalmente scorretta. Dati clinici sperimentali suggeriscono di utilizzare quali sostituti del grano preferenzialmente il granturco e il riso ⁹. Il grano saraceno (*Fagopyrum esculentum*), considerato erroneamente un cereale, non è una graminacea e non è correlato, dal punto di vista tassonomico, al grano vero; pertanto può rappresentare, anche per le sue proprietà nutrizionali, un buon sostituto nel bambino allergico al grano ¹⁰.

Per prevenire l'anafilassi da grano-dipendente indotta da sforzo fisico una raccomandazione da seguire è quella evitare di effettuare esercizio fisico intenso entro 4-6 ore dall'assunzione di grano; nei pazienti con rinite/asma del panettiere si suggerisce di evitare di inalare farina di grano e nei pazienti con dermatite da contatto da cosmetici contenenti il grano si consiglia di evitare tali prodotti ⁷.

Inoltre i pazienti con allergia al grano devono essere sempre muniti di kit di emergenza personalizzato contenente adrenalina auto-iniettabile, corticosteroidi, antistaminici e broncodilatatori ⁷.

Bibliografia

- ¹ Fasano A, Sapone A, Zavallos V, et al. Non celiac gluten sensitivity. *Gastroenterology* 2015;148:1195-204.
- ² Osborne TB. The proteins of the wheat kernel. Washington, DC: Carnegie Inst. 1907.
- ³ Longo G, Berti I, Burks AW, et al. IgE-mediated food allergy in children. *Lancet* 2013;382:1656-64.
- ⁴ www.allergen.org.
- ⁵ Cianferoni A. Wheat allergy: diagnosis and management. *J Asthma Allergy* 2016;9:13-25.
- ⁶ Catassi C, Elli L, Bonaz B, et al. Diagnosis of non-celiac gluten sensitivity (NCGS): the Salerno Experts' Criteria. *Nutrients* 2015;7:4966-77.
- ⁷ Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(Suppl 23):1-250.
- ⁸ Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, et al. Standardization of food challenges. Position Paper from the EAACI. *Allergy* 2004;59:690-7
- ⁹ Jones M, Magnolfi C, Cooke S. Immunologic crossreactivity among cereal grains and grasses in children with food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:341-51.
- ¹⁰ Pourpak Z, Mesdaghi M, Mansouri M, et al. Which cereal is a suitable substitute for wheat in children with wheat allergy? *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:262-6.

COMMISSIONE ALLERGIA ALIMENTARE (coordinatore Mauro Calvani)

1) Per fare diagnosi di FPIES acuta in un paziente con storia clinica di segni e sintomi tipici:

- c) **Si può evitare il test di provocazione orale se il paziente abbia presentato almeno due episodi tipici di FPIES acuta.**

I criteri diagnostici di FPIES sono mutati negli anni. Uno dei criteri che non ha subito modifiche è quello secondo il quale, dopo un primo episodio di FPIES, per fare diagnosi è sufficiente che il paziente abbia ripresentato "sintomi tipici" per successive esposizioni all'alimento/i oppure in corso di TPO. Nella recentissima International Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome dell'AAAAI (2017) si dice che, sebbene l'OFC rappresenti il gold standard per la diagnosi, di fronte ad un bambino con una storia convincente di FPIES, ovvero "ripetute" reazioni verso lo stesso alimento, il challenge non sia necessario in quanto il rischio supera il beneficio. Secondo quanto proposto da Miceli Sopo et al. devono essere almeno due gli episodi tipici; un singolo episodio, per quanto tipico e severo, non è sufficiente per emettere la diagnosi.

Miceli Sopo S, Greco M, Monaco S, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome, from practice to theory. Expert Rev Clin Immunol 2013;9:707-15.

Nowak-Węgrzyn, A, Chehade M, Groetch M, et al. International Consensus Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. J Allergy Clin Immunol 2017 (in press).

2) Quale affermazione riguardo il divezzamento e l'allergia alimentare è corretta?

- d) **L'alimentazione complementare deve essere intrapresa non prima dei 4 mesi ma non ritardata oltre i 6, possibilmente continuando ad allattare al seno, senza che ci sia la necessità di ritardare l'introduzione di cibi potenzialmente allergizzanti, indipendentemente dal rischio atopico (questo atteggiamento non varrebbe per la prevenzione delle allergie alle arachidi).**

Le evidenze scientifiche a disposizione non permettono di fare specifiche raccomandazioni riguardo l'epoca di introduzione di "complementary foods" (lo svezzamento) in relazione alla prevenzione della malattia allergica. Riguardo al timing di introduzione di alimenti potenzialmente allergizzanti le evidenze non giustificano né di ritardare l'introduzione né di suggerire una esposizione precoce. Ecco perché è raccomandato l'allattamento al seno esclusivo per almeno 4 mesi e come obiettivo desiderabile un allattamento al seno esclusivo o predominante per 6 mesi. L'introduzione dei complementary foods non deve avvenire prima del quarto mese e non deve essere ritardato oltre il sesto. Inoltre una volta iniziata l'introduzione di "complementary foods" non è raccomandato, per i bambini a rischio allergico, introdurre i cibi potenzialmente allergizzanti secondo modalità diverse rispetto ai bambini non a rischio (eccetto che per le arachidi). Infatti 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 delle arachidi tra i 4 e gli 11 mesi nella dieta riduce il rischio di una successiva allergia.

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. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017;64:119-32.

Togias A, Cooper SF, Acebal M, 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.

3) In quale di questi scenari il TPO può essere rimandato per l'alta possibilità di positività?

- d) **Bb di 3 aa con storia di reazione avversa all'alimento recente (6-12 mesi) e suggestiva di allergia IgE mediata +SPT con estratto di latte vaccino > 8 mm.**

I valori del pomfo allo SPT o il valore delle IgEs non costituiscono mai una controindicazione assoluta all'esecuzione di un challenge, che rimane l'unico modo per diagnosticare con certezza una allergia alimentare. Tuttavia, in alcuni casi, ovvero laddove il paziente presenti reazione avversa all'alimento recente (entro

6-12 mesi) e suggestiva (quadro clinico compatibile con reazione allergica IgE mediata che compaia, entro pochi minuti o comunque entro 2 ore dall'ingestione dell'alimento assunto per la prima volta o poche volte prima) e valori degli SPT e delle IgEs altamente predittivi di reattività al test di provocazione orale (PPV e/o specificità > 95%), il challenge diagnostico può essere rimandato per un alto rischio di reazione. Il valore di 8 mm è indicato da uno studio ritenuto il più attendibile in una recente revisione sistematica sull'argomento.

Luyt D, Ball H, Makwana N, et al.; Standards of Care Committee (SOCC) of the British Society for Allergy and Clinical Immunology (BSACI). BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. Clin Exp Allergy 2014;44:642-72.

Bianchi A, Cuomo B, Arasi S, et al. Revisione sistematica sul valore predittivo degli SPT nella diagnosi di allergia alle proteine del latte vaccino. Rivista Immunologia e Allergologia Pediatrica 2016;30(02):27-41.

4) Nel caso in cui un bambino manifesti shock anafilattico il comportamento corretto prevede:

b) La pronta somministrazione di adrenalina per via intramuscolare profonda.

L'anafilassi è una vera e propria emergenza medica, si tratta di una reazione sistemica potenzialmente mortale. L'esordio è sempre acuto e la gravità dei sintomi può rapidamente progredire. L'adrenalina è il farmaco di prima scelta. La sua somministrazione deve avvenire senza ritardi per via intramuscolare profonda a livello della superficie anterolaterale della coscia, alla dose di 0,01 mg/kg (= 0,01 ml/kg) della soluzione 1:1000 fino ad un massimo di 0,5 ml. La somministrazione può essere ripetuta dopo 5-15 minuti se necessario. In commercio è possibile reperire presidi per l'autoiniezione di adrenalina a dosaggi prestabiliti. È preferibile la somministrazione a livello della coscia perché questo muscolo è maggiormente vascolarizzato rispetto al deltoide. La somministrazione per via intramuscolare è preferibile alla via endovenosa perché provoca minori eventi avversi, osservabili nell'1% dei casi, ed evita i sintomi da sovradosaggio. Infine non esistono condizioni fisiche che controindichino in modo assoluto la somministrazione di adrenalina.

Simons F Estelle S, Ebisawa M, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. World Allergy Organ J 2015;8:32.

Sicherer SH, Simons FER. Epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. Pediatrics 2017;139:e20164006.

5) La biologia molecolare nella diagnosi delle allergie alimentari è:

c) Una indagine di secondo livello, da praticarsi in casi selezionati.

Il progresso nelle conoscenze scientifiche ha permesso negli ultimi anni di individuare le principali molecole allergeniche responsabili delle allergie alimentari nei vari alimenti e sono oggi disponibili dei test di laboratorio che ricercano la presenza di IgE specifiche verso queste singole proteine allergeniche. Il loro impiego si pone come obiettivi quelli di incrementare la sensibilità e la specificità diagnostica, ma anche quello di cercare una possibile correlazione con la gravità del quadro clinico. E tuttavia questa disponibilità ha aumentato in modo esponenziale la numerosità dei test da effettuare (per ogni singolo alimento ci sono spesso diverse molecole da dosare) e quindi la complessità nella sua valutazione e non sempre ha migliorato la efficacia diagnostica. Inoltre a tutt'oggi non è possibile ricercare le molecole allergeniche di tutti gli alimenti né tutte le molecole allergeniche conosciute. È, pertanto, preferibile che tale indagine sia richiesta da medici che poi siano in grado di valutarne le risposte e non come prima indagine diagnostica nel sospetto di allergia alimentare.

Matricardi PM, Kleine Tebbe J, Hoffman HJ, et al. EAACI Allergy User's guide. Pediatr Allergy Immunol 2016;27(Suppl 23):1-250.

6) Quali criteri possono essere predittivi per una reazione severa al TPO per alimento?

a) Progressiva storia di anafilassi, età adolescenziale ed allergia alla frutta secca.

La reazione anafilattica nel corso di un TPO per alimento è l'evento che più preoccupa i genitori e i pediatri nel momento in cui si decide insieme questo tipo di procedura. Conoscere preliminarmente i fattori di rischio per anafilassi in corso di tale procedura può servire sia per una corretta e preliminare informazione dei genitori sia per approntare, sempre e comunque in questi casi, il TPO in ambiente ospedaliero con tutti i requisiti di sicurezza richiesti (accesso venoso pronto, farmaci per l'urgenza già preparati, informazione

del rianimatore che è in corso una procedura a rischio, ecc.). L'elevato valore di IgE specifiche sieriche non sempre orienta per un maggior rischio perché le IgE sono solo uno dei tanti attori che concorrono all'espressività della forma severa. La pregressa reazione di anafilassi esprime invece la reattività, non solo delle IgE, ma di tutti gli attori della reazione severa. Il TPO per uovo sembra meno associato a reazioni severe mentre la procedura per la frutta secca può esporre a reazioni più severe.

Yanagida N, Sato S, Asaumi T, et al. Risk factors for severe reactions during double-blind placebo-controlled food challenges. *Int Arch Allergy Immunol* 2017;172:173-82.

- 7) Ragazzo di 11 anni alcune settimane fa dopo assunzione di una discreta quantità di noccioline americane, assunte in precedenza diverse volte senza problemi, presenta lieve edema palpebrale e labiale associato a prurito orale, in assenza di difficoltà respiratoria e manifestazioni gastrointestinali. Nella anamnesi storia di pollinosi insorta per la prima volta quest'anno nel periodo primaverile. Non storia di anafilassi. SPT positivi per Betulla 5 mm, nocciola 3 mm e arachide 4 mm, negativi per la pesca e la noce. Eseguo prelievo per la diagnostica molecolare con positività per Ara h8 e Cor a1 e negatività per Cor a8, Cor a14, Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h 9. Quale diagnosi potete sospettare?**

b) Allergia alle Bet v1.

Cor a 8 e Ara h1 appartengono alla famiglia delle Bet v1 o PR10. Sono proteine termolabili e gastrolabili variamente espresse a seconda del grado di maturazione del vegetale. La allergia alle Bet v1 di solito è causa di sintomi lievi o di modesta entità, come prurito o bruciore orale (sindrome allergica orale), ma sono segnalate anche più raramente reazioni gravi per la soia, il sedano, la carota ed il jackfruit, le cui Bet v1 sono meno labili alla cottura e digestione. Nella storia del bambino la concomitante sintomatologia respiratoria e la sensibilizzazione per la betulla, insieme alla negatività degli SPT per la noce e la pesca, orientano verso una sensibilizzazione alle Bet v1, poi confermata dalla ricerca delle molecole allergeniche.

Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(Suppl 23):1-250.

- 8) Indicare le migliori strategie terapeutiche in un bambino con esofagite eosinofila che sia stato trattato per circa 12 mesi con steroide inalatorio deglutito associato in alcuni casi al sistemico, con beneficio durante il trattamento e successiva ricomparsa dei sintomi alla sospensione della terapia cortisonica:**

- b) Tentativo di un periodo di dieta elementare associata ad eliminazione di uovo, latte, grano, pesce, soia ed arachide, seguita da reintroduzione di ogni singolo alimento eliminato ogni 6-12 settimane, sotto stretto controllo clinico ed endoscopico.**

L'esofagite eosinofila (EoE) è una malattia infiammatoria cronica a livello esofageo che riconosce un complesso meccanismo patogenetico in cui spesso gli alimenti costituiscono dei fattori triggers importanti nello scatenare e nel mantenere l'infiammazione. La dieta, dopo il fallimento della terapia con steroide inalatorio e sistemico rimane certamente una terapia da provare. Infatti secondo alcuni in età pediatrica la dieta potrebbe costituire la prima forma di trattamento per l'alta percentuale di risposta: oltre il 90% per la dieta elementare, tra il 70 e 80% per dieta empirica (esclusione dei 6 alimenti più comunemente causa) e per quella basata sulla positività degli SPT e dell'atopy patch test, mentre il trattamento farmacologico non sarebbe il trattamento di prima scelta perché la risposta è più bassa (50-70%) e per gli effetti collaterali. La dieta elementare con formule a base di aminoacidi associata alla eliminazione dei 6 alimenti più frequentemente associati allo sviluppo di EoE come il latte, il grano, l'uovo, la soia, il pesce e l'arachide, viene eseguita per 6-12 settimane per indurre una rapida regressione dei sintomi. Successivamente viene reintrodotta un alimento per volta, cercando di individuare l'alimento trigger, sotto stretto monitoraggio clinico ed endoscopico.

Molina-Infante J, Gonzalez-Cordero PL, Arias A, et al. Update on dietary therapy for eosinophilic esophagitis in children and adults. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2017;11:115-23.



caso clinico

Grano e sistema immunitario: chi l'ha detto che il problema sia sempre la celiachia?

Luca Pecoraro, Laura Tenero

Dipartimento di Scienze della Vita e della Riproduzione, Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Verona

Presentazione del caso clinico

S. è un lattante di 6 mesi, che ha trascorso i primi mesi della sua vita senza elementi anamnestici degni di nota: nato a termine da gravidanza normodecorsa, non problemi in perinatalità, svezzamento regolare fino a quel momento. A due ore dall'introduzione del semolino nella dieta, comparsa di pomfi diffusi su tutto il corpo, edema dei padiglioni auricolari, vomito ripetuto, con autorisoluzione. Successivamente eseguiti prick test per alimenti con riscontro di positività solo per il grano. Eseguito inoltre prick by prick con semolino: negativo. Valutato dal curante, che impartisce indicazioni di attendere 10 giorni prima dell'introduzione di semolino di differente marca, in quantità crescenti con il progredire dei giorni. Non riferita comparsa di manifestazioni cliniche. Dopo un mese di svezzamento con dieta ad esclusione dell'alimento, viene somministrata nuova dose di semolino: dopo circa 4 ore dall'assunzione, episodio di pallore, astenia, in associazione a ripetuti episodi di vomito; risoltisi circa 1 ora dopo l'insorgenza della sintomatologia. Proseguito lo svezzamento e dieta senza grano e derivati; senza sintomatologia clinica. All'età di 1 anno eseguiti RAST per grano e ImmunoCap per le componenti del grano stesso: IgE per grano: 2,33 kUA/l; Tri a 14: 3,69 kUA/l; gliadina: 0,36 kUA/l; Tri a 19 0,10 kUA/l. Alla luce della sintomatologia clinica a seguito dell'assunzione dell'alimento e dell'esito degli accertamenti eseguiti, si pone diagnosi di allergia al grano e si dà indicazione a proseguire dieta priva di grano, con rivalutazione allergologica nei mesi successivi.

Allergia al grano: l'importanza dell'appropriatezza diagnostica e terapeutica

Nella totalità delle allergie alimentari, il grano è il terzo alimento causa di allergia, dopo latte e uovo. La prevalenza è dell'1% sul totale della popolazione in età pediatrica e adulta; tale percentuale è invece dell'11-20% in età pediatrica se si considerano solamente le allergie alimentari.

Il grano contiene quattro importanti frazioni proteiche: albumina (15%), globulina (7%), gliadina (33%) e glutenine (45%). Nello specifico, tre componenti specifiche acquisiscono importanza nella diagnostica allergologica: le isoforme α , β , γ , ω della gliadina, una subunità di gliadina a basso peso molecolare (rTri a 19), una Lipid Transfer Protein (Tri a 14).

È nota un'associazione tra i ricombinanti sopra citati e la sintomatologia clinica: nello specifico, le componenti specifiche del grano gliadina e Tri a 19 sono associate a reazioni allergiche severe e quindi a rischio di anafilassi; Tri a 14 è invece implicata in reazioni allergiche lievi, non a rischio di anafilassi.

Nel sospetto di un'allergia al grano, la diagnostica allergologica prevede un preciso iter diagnostico: i test cutanei (skin prick test e prick-by-prick) rappresentano i test di primo livello; sono però entrambi dotati di scarsa specificità; in altre parole, vi è una bassa percentuale di veri negativi e un'alta percentuale di falsi positivi. Per tale ragione, è necessario ricorrere alla determinazione delle sIgE nel sangue dirette contro l'allergene del grano (RAST) e contro i suoi componenti (ImmunoCAP), che condividono con i test cutanei la caratteristica di una bassa specificità, ma al contempo hanno un'alta sensibilità diagnostica: in altre parole, hanno una alta capacità di individuazione di soggetti realmente affetti da allergia al grano (i cosiddetti veri positivi). È necessaria la positività di una singola componente molecolare per porre diagnosi di allergia al grano. La bassa specificità di tali test diagnostici di primo e secondo livello risiede nel fatto che i preparati ed i reagenti utilizzati sono costituiti da soluzioni contenenti solo allergeni del grano solubili, come albumine e globuline; le componenti allergeniche insolubili, come ad esempio le prolamine, sono assenti. In ogni caso, come per tutte le altre allergie alimentari, il gold

standard diagnostico è rappresentato dal test di provocazione orale. La diagnostica molecolare è utile anche nella previsione di sviluppo di tolleranza all'allergia al grano, che è accompagnata da negatività di test cutanei e riduzione dei valori di sIgE. La prognosi è buona, la possibilità di sviluppo di tolleranza è molto alta (90%), come per l'allergia a latte e uovo. Nello specifico, è possibile prevedere anche la tempistica di sviluppo di una tolleranza verso l'allergene del grano: qualora le sIgE per il grano fossero inferiori a 19,9 kU/L, l'età media di sviluppo di tolleranza è prevista di 3 anni e mezzo; valori compresi tra 20 e 49,9 kU/L si associano a insorgenza di tolleranza all'età media di 7 anni; infine, valori superiori a 50 kU/L sono collegati a sviluppo di tolleranza verso il grano all'età media di 16 anni. Inoltre, la persistenza di elevati livelli di sIgE dirette contro gliadina e Tri a 19 rappresentano dei marker di lento sviluppo della tolleranza.

Un'ultima annotazione riguarda la cross-reattività tra i componenti presenti negli estratti del grano utilizzati nei test cutanei con alcune componenti delle graminacee, quali le profilline. Si tratta di pazienti con sintomatologia rinocongiuntivale o asmatica riferibile alla loro reale allergia verso le graminacee, che presentano test cutanei e RAST positivi per graminacee e grano, data la cross-reattività tra le componenti prima citate e la scarsa sensibilità di tali test per i preparati commerciali utilizzati. In tali casi, sono necessarie le metodiche di diagnostica molecolare (ImmunoCAP) dirette contro le componenti molecolari del grano, in particolare Tri a 14, responsabile di reazioni allergiche locali, le quali risulteranno negative in caso di cross-reattività. Infine, da segnalare la cross-reattività tra grano e altri cereali, quali segale, avena e orzo. Essi contengono specifici sottotipi di prolamine, che mostrano cross-reattività con il sottotipo di gliadina Tri a 19 e altre proteine contenute nel grano. Anche in questo caso spesso SPT e RAST risulteranno positivi per il grano e i cereali sopracitati; saranno la diagnostica molecolare e il test di scatenamento a orientare la diagnosi verso la presenza di una reale allergia agli altri cereali. Tale appropriatezza diagnostica si riflette anche nel trattamento dell'allergia al grano: l'unica vera terapia è la dieta di eliminazione di tutti i prodotti contenenti le proteine del grano, sia in forma cruda che in forma cotta: non esistono al momento studi che indichino un cambiamento della capacità allergenica delle proteine del grano dopo il processo di cottura. Attenzione alla cottura tramite pentola a pressione; in letteratura, sono presenti due case report in cui è riportata l'insorgenza di reazione anafilattica in soggetti che già avevano acquisito tolleranza, dopo ingestione di grano cotto in pentola a pressione. Dato che differenti tipologie di grano condividono la stessa capacità allergenica, non è raccomandato somministrare tali alternative tipologie di grano; un'importante eccezione è rappresentata dal grano saraceno, che non è correlato, dal punto di vista tassonomico, al grano vero. Riguardo segale, avena e orzo, essi spesso sono tollerati dai pazienti allergici al grano e dovrebbero essere esclusi dalla dieta solo in caso di coesistente allergia a tali cereali. Un altro fattore di confondimento riguarda la dieta aglutinata in pazienti con allergia al grano: tale tipologia di dieta comporterebbe dei rischi di reazione anafilattica in quanto i prodotti gluten-free possono contenere tracce di amido, che possono non essere state purificate da proteine del grano per rendere sicura l'assunzione del prodotto ai pazienti con allergia al grano. È noto infatti che i prodotti gluten-free possano contenere un valore massimo di 20 mg di glutine per ogni chilogrammo. L'alimento ideale per i soggetti allergici del grano è rappresentato da prodotti purificati dalla proteina Tri a 19, al momento disponibile in commercio solo negli USA.

COMMENTO AL CASO

L'allergia al grano si ascrive nel gruppo dei disordini immunitari glutine-correlati, che racchiude anche celiachia e gluten sensitivity. Non esistono correlazioni tra tali patologie, in quanto le IgA dei soggetti affetti da celiachia e le sIgE dei soggetti affetti da allergia al grano condividono epitopi differenti. Data la differente patogenesi, nell'ambito dell'allergia al grano, assume notevole importanza un corretto inquadramento diagnostico, che conduca ad una terapia appropriata, rappresentata dall'utilizzo di una dieta priva di proteine del grano ed utilizzo di adrenalina al bisogno con associato piano di azione. La finalità del trattamento deve essere rappresentata da una adeguata crescita staturale-ponderale nel bambino affetto da allergia alle proteine del grano; in tal senso, avena, mais, riso, miglio, saggina, quinoa, grano saraceno sono ottimi sostituti delle proteine del grano e hanno un altissimo grado di tollerabilità.

In base a sintomatologia descritta, test cutanei e di laboratorio e risoluzione dei sintomi dopo dieta priva di grano e derivati, il caso clinico descritto può ascrivere la sua patogenesi ad una reazione IgE mediata contro le proteine del grano, specificatamente Tri a 14 (3,69 kUA/l) e gliadina (0,36 kUA/l). Due elementi sono in contrasto con la diagnosi di allergia al grano: in primo luogo, l'insorgenza della sintomatologia a circa 4 ore dall'introduzione della seconda esposizione al semolino (per definizione la sintomatologia clinica imputabile a reazioni IgE mediate compare circa 1-2 ore dopo l'introduzione dell'alimento); in secondo luogo, l'età di insorgenza della sintomatologia: l'allergia al

grano è infatti rara nei lattanti. La diagnosi differenziale deve essere quindi posta con la FPIES (Food protein-induced enterocolitis syndrome), disordine immunitario non-IgE mediato, i cui criteri di diagnosi sono supportati nel caso in oggetto (età inferiore a 9 mesi, netta correlazione tra assunzione dell'alimento coinvolto e sintomatologia insorta entro 24 h, rimozione dello stesso alimento dalla dieta con conseguente risoluzione della sintomatologia). Non essendo correlata a patogenesi IgE mediata, la diagnosi di FPIES non prevede nè la positività degli SPT, positivi per grano nel caso in oggetto, ma correlati a scarsa specificità per entrambe le ipotesi diagnostiche, nè la positività per le componenti molecolari del grano. Qualora quest'ultima fosse presente e la storia del soggetto fosse correlabile con la diagnosi di allergia al grano e con il rischio di anafilassi, come nel caso in oggetto, il forte sospetto di reazione IgE mediata rende consigliabile la prescrizione di adrenalina autoiniezzabile, con associato piano di azione domiciliare.

Bibliografia

- ¹ Balsa GC. What do we know now about IgE-mediated wheat allergy in children? *Nutrients* 2017;9:35.
- ² Pingitore G. Il bambino allergico al grano. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2008;12:3-7.
- ³ Ebisawa M. Clinical utility of IgE antibodies to omega - 5 gliadin in the diagnosis of wheat allergy: a pediatric multicenter challenge study. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;158:71-6.
- ⁴ Daengsuwan T. IgE antibodies to omega-5 gliadin in children with wheat-induced anaphylaxis. *Allergy* 2005;60:506-9.
- ⁵ Kotaniemi-Syrjanen A . The prognosis of wheat hypersensitivity in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:e421-e428.
- ⁶ Matricardi PM. Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort. *Clin Exp Allergy* 2008;38:493-500.
- ⁷ Jones SM. Immunologic cross-reactivity among cereal grains and grasses in children with food hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:341-51.
- ⁸ Halbrich M. Friend or foe? Figuring out the difference between FPIES, IgE-mediated allergy and food intolerance. *BMJ Case Rep* 2014; doi:10.1136/bcr-2013-200254.

da: **Mattia Giovannini**Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Firenze
SODc Allergologia, Azienda Ospedaliero Universitaria, A. Meyer, Firenze

E-mail: mattiag88@hotmail.it

Phenotypes of atopic dermatitis depending on the timing of onset and progression in childhood

C. Roduit, R. Frei, M. Depner, A.M. Karvonen, H. Renz, C. Braun-Fahrlander, E. Schmausser-Hechfellner, J. Pekkanen, J. Riedler, J.C. Dalphin, E. von Mutius, R.P. Lauener and the PASTURE Study Group

JAMA Pediatr. 2017;171(7):655. doi:10.1001/jamapediatrics.2017.0556

Introduzione

La dermatite atopica è una malattia infiammatoria cronica cutanea, che colpisce più del 20% dei bambini nei paesi industrializzati¹. Questa patologia è considerata il primo step della "marcia atopica", ovvero della progressione tipica dell'estrinsecazione della diatesi atopica in età pediatrica, dall'allergia alimentare fino alla rino-congiuntivite allergica e all'asma. Lavori in letteratura suggeriscono diverse possibilità di sviluppare differenti tipi di malattie dello spettro allergico in base al diverso timing di insorgenza, alle specifiche caratteristiche cliniche nonché alla loro persistenza². Pertanto, in questa prospettiva, al fine di ricercare strategie preventive efficaci, appare ragionevole concentrare l'attenzione sull'identificazione dei diversi fenotipi di dermatite atopica e valutare l'associazione di questi ultimi con l'eventuale sviluppo di allergie alimentari, rino-congiuntivite allergica e asma.

Il lavoro di Roduit et al. in commento rappresenta uno dei primi studi prospettici osservazionali di coorte ad utilizzare la metodologia LCA (*latent class analysis*) al fine di identificare i diversi sottotipi di dermatite atopica in età pediatrica.

Metodi

I pazienti in studio sono stati arruolati alla nascita nella coorte *Protection Against Allergy Study in Rural Environments* (PASTURE), progettata per la valutazione dei fattori di rischio e preventivi per le patologie allergiche, composta da bambini, provenienti da aree rurali di 5 paesi europei (Austria, Germania, Svizzera, Finlandia e Francia), le cui madri sono state precedentemente reclutate durante la gravidanza, tra agosto 2002 e marzo 2005, e suddivise in due gruppi: un gruppo formato da donne residenti in fattorie a conduzione familiare in cui fosse presente allevamento di bestiame (gruppo fattoria) ed un altro gruppo formato da donne residenti nella medesima zona rurale ma non in fattorie (gruppo di riferimento). Il rilevamento dei dati è stato effettuato mediante la somministrazione di questionari alle madri secondo una tempistica precisamente definita: terzo trimestre di gravidanza, 2 mesi, 12 mesi, 18 mesi, 24 mesi di età del bambino e, poi, ogni anno fino al compimento del sesto anno di età.

La comparsa di segni/sintomi di dermatite atopica è stata definita in base alla attestazione da parte dei genitori della presenza di un'eruzione cutanea pruriginosa in almeno una delle localizzazioni tipiche per dermatite atopica e in almeno un'occasione dalla compilazione dell'ultimo questionario da 12 mesi, poi 18 mesi e poi ogni anno fino al compimento di 6 anni di età (7 punti di rilevazione).

Al compimento del sesto anno di età sono stati definiti come asmatici i bambini i cui genitori hanno dichiarato una diagnosi di asma o di almeno due episodi di bronchite con ostruzione rilevati da un medico.

L'allergia alimentare all'età di 6 anni è stata, poi, definita per quei bambini i cui genitori hanno dichiarato di aver ricevuto diagnosi della stessa da parte di un medico con conferma mediante test allergologico.

Al raggiungimento dell'età limite dello studio sono stati definiti affetti da rinite allergica quei bambini i cui genitori hanno dichiarato, nei termini sopra descritti, di aver ricevuto diagnosi della stessa da parte di un medico o per la presenza di segni/sintomi (naso con prurito, con secrezione o ostruzione in assenza di raffreddore associato ad occhi rossi con prurito). Sono state effettuate valutazioni cliniche con rilevazione dello SCORAD all'età di 1 anno e all'età di 6 anni, in occasione delle quali sono stati dosati gli anticorpi IgE specifici per una serie di allergeni inalanti e alimentari.

In totale sono stati inclusi 1038 pazienti (47,7%, n = 495 nel gruppo fattoria e 53,3%, n = 543 nel gruppo di riferimento).

Al fine di identificare i diversi sottotipi di dermatite atopica, in base alla comparsa del quadro clinico descritto ed al suo andamento nel tempo, è stata utilizzata la metodologia LCA ed è stato poi applicato il test di verifica delle informazioni di Akaike per definire il numero minore di fenotipi con la migliore corrispondenza ai dati della coorte PASTURE in modo tale da ottimizzare il modello statistico.

L'associazione tra fattori ambientali e sottotipi di dermatite atopica e fra questi e altre patologie dello spettro atopico è stata, poi, effettuata attraverso modelli di regressione logistica.

Risultati

Sono stati identificati quattro sottotipi di dermatite atopica in base alla comparsa di questo quadro clinico e al suo andamento nel tempo: il fenotipo *precoce transitorio* (9,2%, n = 96) con insorgenza entro i 2 anni di età e nessun ulteriore segno/sintomo dopo i 4 anni di età, il fenotipo *precoce persistente* (6,5%, n = 67), con insorgenza entro i 2 anni di età e la persistenza di segni/sintomi fino all'età di 6 anni, il fenotipo *tardivo* (4,8%, n = 50), con insorgenza dopo i 2 anni di età e, infine, il fenotipo *assente/non frequente* (n = 825; 79,5%).

Lo studio della distribuzione dei punteggi SCORAD ha mostrato un'aumentata percentuale di bambini con punteggio maggiore tra quelli con fenotipo *precoce persistente*. Nello specifico SCORAD ≥ 25 10,0% del fenotipo *precoce persistente* vs 5,6% del fenotipo *precoce transitorio* ad un anno di età e 15,6% del fenotipo *precoce persistente* vs 3,1% del fenotipo *tardivo* all'età di 6 anni.

La presenza di storia materna o paterna per patologie allergiche quali dermatite atopica, rino-congiuntivite allergica o asma è risultato fortemente associato ai fenotipi precoci, in particolare al fenotipo *precoce persistente*, con un rischio di sviluppare questo fenotipo più di 5 volte maggiore nei bambini con entrambi i genitori allergici (OR 5,35, IC OR 95% 2,52-11,36) rispetto a bambini con genitori senza storia di allergia.

Per quanto riguarda, poi, l'associazione fra fattori ambientali e sottotipi di dermatite atopica è stata rilevata la tendenza ad un'associazione negativa tra contatto prenatale con diverse specie di animali da allevamento da parte della donna in gravidanza e tutti i fenotipi di dermatite atopica (OR da 0,16 a 0,95). È stata inoltre notata un'associazione negativa fra fenotipo *precoce persistente* e introduzione di yogurt nella dieta del primo anno di vita (OR 0,35, IC OR 95% 0,12-1,04). Non è stata invece osservata alcuna associazione tra allattamento al seno e fenotipi particolari di dermatite atopica.

È stata notata un'associazione fortemente positiva fra allergia alimentare e fenotipi precoci di dermatite atopica *transitorio* (OR 3,71, IC OR 95% 1,66-8,26) e *persistente* (OR 7,79, IC OR 95% 3,42-17,73) ma non con quello *tardivo* (OR 0,32, IC OR 95% 0,04-2,395).

Il fenotipo di dermatite atopica *precoce persistente* (OR 4,04, IC OR 95% 1,82-8,955) e quello *tardivo* (OR 3,23, IC OR 95% 1,37-7,615) hanno mostrato, poi, maggiore associazione con rino-congiuntivite allergica - il fenotipo *precoce transitorio* ha mostrato un OR 1,90 (IC OR 95% 0,88-4,115).

È stata rilevata un'associazione positiva fra fenotipi precoci di dermatite atopica e asma di entità maggiore per il fenotipo *persistente* (OR 2,87, IC OR 95% 1,31-6,315) rispetto a quello *transitorio* (OR 1,60, IC OR 95% 0,77-3,305), ma non per quello *tardivo* (OR 0,83, IC OR 95% 0,25-2,805).

Discussione

A partire dai risultati sopra descritti gli autori hanno effettuato ulteriori analisi mostrando come la più alta associazione con allergia respiratoria si sia riscontrata nei bambini con allergia alimentare e fenotipo *precoce transitorio* o *persistente* di dermatite atopica (n = 30, OR 8,61, IC OR 95% 3,68-20,18 per asma e OR 18,03, IC OR 95% 7,60-42,77 per rino-congiuntivite allergica).

Roduit et al. si sono anche posti il quesito se il pattern di sensibilizzazione all'età di 1 anno potesse essere associato ad un particolare fenotipo di dermatite atopica, mostrando un'associazione maggiore fra sensibilizzazione per allergeni alimentari e fenotipo *precoce persistente* (OR 3,14, OR 95% IC 1,18-8,34) vs *precoce transitorio* (OR 2,24, OR 95% IC 0,87-5,74) e non per *tardivo* (OR 0,68, OR 95% IC 0,09-5,18). Non è stata invece riscontrata alcuna associazione fra sensibilizzazione per allergeni inalanti e un particolare fenotipo di dermatite atopica.

È importante valutare i risultati di questo studio nel contesto degli altri lavori correlati presenti in letteratura, anche se un vero e proprio confronto appare difficile considerato che quello di Roduit et al. rappresenta uno dei primi studi prospettici osservazionali di coorte ad utilizzare la metodologia LCA con lo scopo di identificare diversi sottotipi di dermatite atopica (metodologia che, infatti, in precedenza è stata utilizzata in diversi lavori in letteratura ma con il diverso scopo di identificare i vari fenotipi di wheezing in età pediatrica³).

In accordo con i risultati di questo studio altri lavori in letteratura hanno rilevato una maggiore associazione tra esordio precoce di dermatite atopica e insorgenza di asma, rispetto a casi di insorgenza più tardiva⁴.

Relativamente alla dermatite ad esordio precoce un altro studio di coorte ha mostrato un'associazione positiva tra storia genitoriale per patologia allergica e dermatite atopica con esordio nei primi 2 anni di età⁵.

Come indicato nello studio di Roduit et al., in letteratura si può trovare anche un'associazione precoce fra dermatite atopica e allergia alimentare in età pediatrica, correlata alla maggiore predisposizione di bambini affetti da eczema atopico a sviluppare una sensibilizzazione verso allergeni alimentari a causa di un difetto di barriera cutanea ⁶.

Commento

Concludendo, questo studio ha permesso di identificare diversi sottotipi di dermatite atopica in base alla comparsa del quadro clinico e al suo andamento nel tempo e di studiarne l'associazione con fattori ambientali e altre patologie atopiche. I punti di forza di questo studio sono la presenza di un campione ampio, di variabili riguardanti tutte le patologie dello spettro allergico nonché di un'ottima sistematicità nella raccolta dei dati collezionati, infatti, in modo prospettico dalla nascita del bambino fino al raggiungimento dell'età scolare.

Uno dei possibili limiti che lo studio può presentare è dato dall'intervenuta definizione dei partecipanti come asmatici sulla base di almeno due episodi di bronchite con ostruzione da parte di un medico. Tali episodi, infatti, seppur comunemente rappresentano la prima manifestazione dei sintomi dell'asma, non possono essere correlati con certezza alla stessa, con il rischio quindi di pervenire ad una stima non corretta di questa patologia.

Molto interessanti appaiono la tendenza ad un'associazione negativa tra contatto prenatale con diverse specie di animali da allevamento da parte della donna in gravidanza e tutti i fenotipi di dermatite atopica e l'associazione negativa fra fenotipo *precoce persistente* e introduzione di yogurt nella dieta del primo anno di vita.

Di grande importanza appare, poi, il rilievo da parte dello studio in commento di un rischio elevato di sviluppo di asma o rinite allergica in bambini con fenotipo *precoce* di dermatite atopica e allergia alimentare. Questo risultato, infatti, pone in rilievo la necessità di prestare una particolare attenzione a tali soggetti andando a rappresentare una popolazione selezionata in cui mettere in atto delle strategie preventive efficaci in questo senso. A tal fine nell'ottica della medicina di precisione risulterebbe utile, ad esempio, l'identificazione mediante futuri lavori di un particolare endotipo immunologico con i rispettivi marker, in modo tale da poter ipotizzare un intervento "tailored" secondo le sue specifiche caratteristiche presentate.

Bibliografia

- 1 DaVeiga SP. Epidemiology of atopic dermatitis: A review. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33:227-34.
- 2 Belgrave DCM, Simpson A, Buchan IE, et al. Atopic dermatitis and respiratory allergy: what is the link. *Curr Dermatol Rep* 2015;4:221-7.
- 3 Henderson J, Granell R, Heron J, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008;63:974-80.
- 4 Saunes M, Øien T, Dotterud CK, et al. Early eczema and the risk of childhood asthma: a prospective, population-based study. *BMC Pediatr* 2012;12:710.
- 5 Illi S, Von Mutius E, Lau S, et al. The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:925-31.
- 6 Du Toit G, Tsakok T, Lack S, et al. Prevention of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:998-1010.