

# RIAP



Organo Ufficiale della Società Italiana  
di Allergologia e Immunologia Pediatrica

In questo numero:

editoriale

vaccini

**Conoscenze e atteggiamenti dei pediatri e di altri operatori sanitari in campo vaccinale: risultato di un questionario promosso dalla Commissione Vaccini della SIAIP**

vaccini

**L'epidemia di morbillo in Italia nel 2017**

pneumologia

**La malocclusione nei bambini con rinite: vaso di Pandora?**

pneumologia

**Il link asma-obesità: aspetti patogenetici, clinico-funzionali e diagnostico-terapeutici**

allergologia

**Impatto del microbioma (polmonare e intestinale) sull'asma**

allergologia

**L'allergene nascosto**

**domande frequenti in Immuno-Allergologia:**

**le Commissioni rispondono**

**Quiz diagnostica allergologica**

letto e commentato

**How to manage anaphylaxis in primary care**

due 2018 ■ anno XXXII

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

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA



Organo Ufficiale della Società Italiana  
di Allergologia e Immunologia Pediatrica



Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

**Direttore Editoriale e Scientifico**

Giampaolo Ricci

**Co-Direttore Editoriale e Scientifico**

Salvatore Barberi

**Comitato di Redazione**

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

**Segreteria Scientifica**

Carla Mastroianni

**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 Properzi

**Revisori dei conti**

Elisa Anastasio, Lucia Caminiti

**Edizione**

Pacini Editore Srl  
Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa  
Tel. 050 31 30 11 • Fax 050 31 30 300  
info@pacineditore.it • www.pacinimedica.it

**Marketing Dpt Pacini Editore Medicina**

Andrea Tognelli  
Medical Project - Marketing Director  
Tel. 050 31 30 255 • atognelli@pacineditore.it

Fabio Pojoncini  
Sales Manager  
Tel. 050 31 30 218 • fpojoncini@pacineditore.it

Alessandra Crosato  
Junior Sales Manager  
Tel. 050 31 30 239 • acrosato@pacineditore.it

Manuela Mori  
Advertising Manager  
Tel. 050 31 30 217 • mmori@pacineditore.it

**Redazione**

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

**Segreteria scientifica**

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

**Grafica e impaginazione**

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

**Stampa**

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



Seguici su [www.facebook.com/pacinimedica](http://www.facebook.com/pacinimedica)

due 2018 ■ anno XXXII

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

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

### editoriale

|                                          |   |
|------------------------------------------|---|
| Giampaolo Ricci, Salvatore Barberi ..... | 1 |
|------------------------------------------|---|

### vaccini

#### **Conoscenze e atteggiamenti dei pediatri e di altri operatori sanitari in campo vaccinale: risultato di un questionario promosso dalla Commissione Vaccini della SIAIP**

Loredana Chini, Mayla Sgrulletti

e a cura della Commissione Vaccini della SIAIP

|                                                                                                                                        |   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| Clementina Canessa, Bianca Laura Cinicola, Giuliana Giardino, Giovanni Rezza, Caterina Rizzo, Giovanni Simeone, Viviana Moschese ..... | 2 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

### vaccini

#### **L'epidemia di morbillo in Italia nel 2017**

|                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| Antonietta Fila, Antonino Bella, Martina Del Manso, Maria Cristina Rota ..... | 10 |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|

### pneumologia

#### **La malocclusione nei bambini con rinite: vaso di Pandora?**

a cura della Commissione Rinosinusite e Congiuntivite Specifica della SIAIP

|                                                                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Anna Maria Zicari, Francesca Occasi, Francesco Paolo Brunese, Rossella Carello, Cristiana Indolfi, Dimitri Poddighe, Michele Miraglia del Giudice..... | 15 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

### pneumologia

#### **Il link asma-obesità: aspetti patogenetici, clinico-funzionali e diagnostico-terapeutici**

a cura della Commissione Asma della SIAIP

|                                                                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Amelia Licari, Maddalena Leone, Sara Bozzetto, Iolanda Chinellato, Maria Elisa Di Cicco, Carlo Capristo, Valentina De Vittori, Nadia Severini, Maria Angela Tosca ..... | 18 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

### allergologia

#### **Impatto del microbioma (polmonare e intestinale) sull'asma**

a cura della Commissione Asma della SIAIP

|                                                                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Maria Elisa Di Cicco, Amelia Licari, Maddalena Leone, Sara Bozzetto, Iolanda Chinellato, Carlo Capristo, Valentina De Vittori, Nadia Severini, Maria Angela Tosca ..... | 26 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

### allergologia

#### **L'allergene nascosto**

|                                                                                       |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Mattia Giovannini, Simona Barni, Francesca Mori, Giulia Liccioli, Elio Novembre ..... | 33 |
|---------------------------------------------------------------------------------------|----|

#### **domande frequenti in Immuno-Allergologia:**

#### **le Commissioni rispondono**

a cura di Irìde Dello Iacono

#### **Quiz diagnostica allergologica**

|                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| COMMISSIONE DIAGNOSTICA ALLERGOLOGICA (coordinatore Francesco Paravati) ..... | 42 |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|

### letto e commentato

da: Manuela Seminara

#### **How to manage anaphylaxis in primary care**

|                                               |    |
|-----------------------------------------------|----|
| A. Alvarez-Perea, L.K. Tanno, M.L. Baeza..... | 49 |
|-----------------------------------------------|----|





## Vaccini ed ancora vaccini!!

Anche se negli ultimi mesi la situazione è migliorata non abbiamo raggiunto il livello di guardia: bisogna proseguire la campagna di sensibilizzazione.

In questa ottica vogliamo segnalare il lavoro svolto dalla Commissione Vaccini Coordinata da Viviana Moschese.

Si tratta di un questionario conoscitivo anonimo proposto a Pediatri di libera scelta, a famiglie e personale che lavora in strutture sanitarie.

Non bisogna lasciarsi ingannare dai numeri talora anche elevati: riteniamo insufficiente che solo il 70% dei Pediatri intervistati abbia una accurata informazione vaccinale; da rilevare come questa cifra crolli al 13% per altri operatori sanitari. Come pure ci sembra negativo che solo il 67% dei Pediatri verifichi regolarmente l'aderenza al calendario vaccinale dei propri pazienti. C'è ancora molto da lavorare e di questo dobbiamo esserne consapevoli. In tal senso, è molto utile leggere l'articolo presente in questo numero sull'epidemia del morbillo in Italia nel 2017.

Un argomento non affrontato nella nostra rivista negli ultimi anni è il legame fra respirazione orale e malocclusione dentale. Un vero vaso di Pandora. Se ne è occupata in modo attento la Commissione coordinata da Michele Miraglia del Giudice: "È più probabile che l'alterazione del respiro condizioni la struttura ossea che non viceversa", anche se non tutti gli autori sono in accordo con questo, ipotizzando che il momento patogenetico fondamentale possa invece essere rappresentato dalla malocclusione geneticamente determinata e solo secondariamente emerga la riduzione dei flussi nasali.

Bisogna ricordare che il tipo di respirazione predominante in età pediatrica è quello nasale e una corretta respirazione rappresenta uno stimolo di crescita ossea, in quanto il passaggio costante del flusso aereo attraverso le narici è in grado di indurre sia l'accrescimento in senso laterale dell'osso mascellare, che l'abbassamento graduale della volta palatale. Un corretto sviluppo del complesso cranio-facciale è fondamentale per il mantenimento di una corretta respirazione ma anche per la masticazione e la deglutizione, che a loro volta possono interferire con la respirazione. È una situazione che vede coinvolti altri specialisti oltre ai Pediatri: Ortodontisti e Otorinolaringoiatri. L'approccio multidisciplinare è fondamentale!

Di legami fra microbioma intestinale e polmonare e asma si parla nella revisione della letteratura proposta dalla Commissione Asma, coordinata da Mariangela Tosca. Dei "nostri" batteri sappiamo ancora poco, sono tanti con caratteristiche simili ma diverse. Non è facile vedere e quantizzare l'impatto che hanno sulla nostra salute e sulle nostre patologie. Il cammino è lungo ma deve essere percorso.

Infine un "giallo": il gruppo di Firenze di Elio Novembre è andato a caccia dell'allergene nascosto. Se non leggete l'articolo non saprete se lo ha trovato.

Questo secondo numero della RIAP sarà distribuito anche al nostro Convegno SIAIP annuale. Ci sembra, pertanto, doveroso rivolgere un saluto cordiale a tutti i partecipanti e augurare Buon Congresso!

Giampaolo e Salvatore



Loredana Chini<sup>1</sup>  
Mayla Sgrulletti<sup>1</sup>

e a cura della Commissione  
Vaccini della SIAIP

Clementina Canessa<sup>2</sup>

Bianca Laura Cinicola<sup>3</sup>

Giuliana Giardino<sup>4</sup>

Giovanni Rezza<sup>5</sup>

Caterina Rizzo<sup>5</sup>

Giovanni Simeone<sup>6</sup>

Viviana Moschese<sup>1</sup> (coordinatore)

<sup>1</sup> Allergologia ed Immunologia Pediatrica, Policlinico Tor Vergata, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"; <sup>2</sup> Immunologia, Dipartimento di Scienze della Salute, Ospedale Pediatrico A. Meyer, Università di Firenze; <sup>3</sup> Dipartimento di Pediatria e Neuropsichiatria infantile, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma; <sup>4</sup> Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali-Sezione Pediatria, Università Federico II, Napoli; <sup>5</sup> Dipartimento Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Roma; <sup>6</sup> Pediatria di Libera Scelta Mesagne (BR)

**Parole chiave:** esitazione  
vaccinale, pediatri, vaccini

## Conoscenze e atteggiamenti dei pediatri e di altri operatori sanitari in campo vaccinale: risultato di un questionario promosso dalla Commissione Vaccini della SIAIP

### Abstract

Nonostante il ruolo cruciale delle vaccinazioni nella riduzione di incidenza e mortalità delle infezioni prevenibili e nonostante gli sforzi condotti dalla OMS e dal Ministero della Salute per sostenere ed armonizzare le strategie vaccinali, negli ultimi anni le coperture vaccinali hanno mostrato un trend in discesa con titoli inferiori alla soglia del 95% necessaria per il mantenimento della cosiddetta "immunità di gregge". I dubbi circa sicurezza, efficacia e necessità dei vaccini espressi da molti genitori costituiscono le cause principali di questo allarmante andamento. In questo contesto gli operatori sanitari rivestono un ruolo chiave nell'accettazione del programma vaccinale. Lo scopo del nostro studio è stato quello di conoscere le conoscenze attuali ed i comportamenti del personale sanitario in ambito lavorativo, personale e familiare nei confronti della tematica vaccini. Per raggiungere questo obiettivo la Commissione Vaccini della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP), ha realizzato un questionario conoscitivo volontario e anonimo, accessibile via Web, rivolto a pediatri ed altre figure sanitarie. 184 operatori sanitari hanno partecipato all'indagine (137 pediatri/specializzandi in pediatria e 47 altri professionisti sanitari). Un'accurata formazione vaccinale era presente nel 70% del personale pediatrico intervistato e nel 13% degli altri operatori. Un dialogo costante con le famiglie circa l'importanza delle vaccinazioni è stato riferito da circa l'88% dei pediatri e dal 32% del restante personale sanitario. Sebbene gran parte degli intervistati abbiano percepito un incremento del livello di preoccupazione dei genitori verso le vaccinazioni, esclusivamente il 67% dei pediatri e il 19% degli altri partecipanti ha dichiarato di verificare regolarmente l'aderenza al calendario vaccinale dei propri pazienti. D'altra parte mentre quasi la totalità dei pediatri tentino di dissuadere i genitori esitanti lo stesso non accade per i restanti operatori. Per quanto concerne infine l'atteggiamento in ambito personale e familiare l'esecuzione dei richiami vaccinali è stata riferita costante nel 57% dei pediatri ed nel 37% delle altre figure medico-sanitarie mentre rispettivamente il 93% dei pediatri e 51% delle altre figure intervistate consiglia sempre tutte le vaccinazioni in ambito familiare. Considerando l'importanza delle vaccinazioni, l'operatore sanitario deve migliorare le proprie competenze in ambito vaccinale e sviluppare capacità comunicative per meglio affrontare i problemi e i dubbi dei genitori al fine di favorire l'accettazione del programma vaccinale. Ultima, ma non ultima, da segnalare la scarsa aderenza del nostro campione in ambito personale al calendario vaccinale.

### Corrispondenza

**Loredana Chini**  
Università degli Studi di Roma Tor  
Vergata, Policlinico Tor Vergata  
viale Oxford, 81  
00133 Roma  
E-mail: chini@med.uniroma2.it

## Introduzione

I programmi vaccinali, fin dal secolo scorso, hanno svolto un ruolo cruciale nella riduzione dell'incidenza, mortalità e morbidità delle infezioni prevenibili, con importanti ricadute sui costi sanitari <sup>1-3</sup>. Per contribuire alla diffusione dei programmi vaccinali l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha sviluppato un piano di immunizzazione europeo (il *WHO European Region Vaccine Action Plan*) <sup>1-4</sup> e anche in Italia, già dal 2005, il Ministero della Salute pubblica il Piano Nazionale di Prevenzione vaccinale (PNPV) con lo scopo di sostenere ed armonizzare le strategie di vaccinazione in tutte le regioni <sup>5</sup>. Sebbene universalmente la vaccinazione sia considerata uno strumento straordinariamente efficace e sicuro per la prevenzione delle malattie infettive, già i dati di copertura vaccinale pubblicati dal Ministero della Salute, al 31 dicembre 2016 dimostravano che i tassi di copertura vaccinale variavano fortemente per i diversi vaccini (93-95% per difterite, tetano, epatite B e pertosse, 87% per morbillo, parotite e rosolia, 46% per la varicella, 80% per il meningococcico) e nelle diverse regioni, con punte massime (95%) nella regione Basilicata e minime (76-88 %) nella P.A. Bolzano. Purtroppo, dal 2013 le coperture vaccinali hanno mostrato un andamento in diminuzione in quasi tutte le regioni del Paese, indicativo di una minore adesione ai programmi in atto e una minore fiducia della popolazione nei confronti di questa arma di prevenzione. Per esempio, si è passati da valori di copertura vaccinale anti-polio di 96,1% nel 2011 a 93,4% nel 2015. Nello stesso periodo anche la copertura vaccinale a 24 mesi contro morbillo, parotite e rosolia è diminuita rispettivamente del 3,7%, del 3% e del 2,9%, con una copertura media dell'85,3% nel 2015 (massima in Lombardia (92,3%) e minima a Bolzano (68%)) <sup>5</sup>. Anche i dati del 2016 non risultano incoraggianti con coperture vaccinali a 24 mesi per anti-difterica, anti-polio, anti-tetanica, anti-epatite B ancora ben al di sotto del valore del 95%, seppur con un valore medio nazionale (93,3%) di poco inferiore a quello del 2015 ma con un trend in diminuzione soprattutto in alcune regioni. Infatti solo 6 regioni riescono a superare la soglia del 95% per la vaccinazione anti-polio, mentre in 8 la copertura vaccinale è inferiore al 93%. Questi valori di copertura vaccinale hanno destato e destano grande preoccupazione poiché ben lontani dal 95% che è la soglia

raccomandata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per limitare la circolazione di virus e batteri nella collettività e ottenere anche la cosiddetta immunità di gregge (o di popolazione o *herd immunity*) <sup>6</sup>. Per far fronte a questa emergenza, nel corso del 2017 il nuovo Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV 2017-2019) <sup>7</sup> prevede l'introduzione di nuovi vaccini e di nuove popolazioni target (meningococco B, rotavirus e varicella per la popolazione pediatrica; vaccino anti meningococcico quadrivalente per la popolazione adolescente; vaccino anti HPV esteso alla popolazione adolescente maschile; vaccino anti pneumococco e zoster per gli anziani e le categorie a rischio), campagne di informazione e formazione e l'introduzione di tali vaccini nei Livelli Essenziali di Assistenza. Inoltre, sempre nel 2017, la legge sull'obbligo vaccinale (decreto-legge 7 giugno 2017, n. 73, recante disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale) ha introdotto, per i minori di età compresa tra 0 e 16 anni e per i minori stranieri non accompagnati 10 vaccinazioni obbligatorie e gratuite a seconda della coorte di nascita <sup>3</sup>.

A livello internazionale è riconosciuto che una delle cause della riduzione della copertura vaccinale <sup>8-10</sup>, con inevitabile aumento del numero di casi di malattie prevenibili, è la paura dei genitori degli eventi avversi ai vaccini, con conseguente tendenza a rifiutare e/o ritardare le vaccinazioni dell'infanzia. Le perplessità maggiormente espresse dai genitori circa il programma vaccinale riguardano l'efficacia, la necessità e la sicurezza dei vaccini (in particolare per la paura del presunto e mai dimostrato collegamento tra vaccini e autismo, allergie o malattie autoimmuni) <sup>11-13</sup>. I determinanti del rifiuto o dell'esitazione nei confronti dei programmi di vaccinazione sono complessi e dinamici ed includono, tra i maggiori, scarsa consapevolezza degli effetti benefici della vaccinazione e dei rischi legati alle malattie infettive nonché il diffondersi di teorie prive di fondamento scientifico sugli effetti avversi delle vaccinazioni (*fake news*) e di movimenti di opposizioni alle vaccinazioni per motivi ideologici (*no-vax*) <sup>11</sup>. Sul versante nazionale, come emerge da uno studio condotto su più di 3000 genitori intervistati <sup>12</sup>, la tematica della sicurezza viene riportata come una delle ragioni principali per rifiutare o interrompere le vaccinazioni (rispettivamente 38,1% e 42,4%). Diversi studi hanno dimostrato la correlazione tra la presenza di un pediatra aggiornato e scientificamente preparato in campo

vaccinale e la maggiore accettazione dei genitori dei programmi vaccinali. Infatti, in uno studio condotto da Kennedy A. et al è stato riportato che l'80% dei genitori intervistati fonda la decisione di vaccinare i propri figli sulle influenze positive del proprio *primary care provider*<sup>13 15</sup>. D'altra parte, l'assenza di fiducia in tale ruolo tende ad aumentare la titubanza e il rigetto delle vaccinazioni<sup>14</sup>. In un'indagine nazionale<sup>12</sup> il non aver ricevuto dal proprio pediatra curante ferme raccomandazioni sulla necessità di vaccinare i propri figli oppure l'aver ricevuto opinioni discordanti circa le vaccinazioni sono emersi tra i principali determinanti dell'esitazione, insieme all'aver conosciuto genitori di bambini con storia di reazioni avverse severe alle vaccinazioni o infine alla tendenza ad utilizzare trattamenti medici non tradizionali. Il personale sanitario, medico e non, ed in particolare i pediatri, rappresentano, quindi, un punto di riferimento per i genitori circa le informazioni relative ai vaccini e rivestono un ruolo chiave nell'accettazione del programma vaccinale. Inoltre, l'individuazione di quei genitori che si dimostrano esitanti nei confronti del programma di immunizzazione rappresenta un punto cruciale della pratica clinica del pediatra.

Lo scopo del nostro studio è stato quello di ottenere una fotografia attuale delle conoscenze e dei comportamenti dei pediatri e del personale sanitario verso le vaccinazioni e della loro aderenza ai programmi vaccinali in ambito personale e familiare.

## Materiale e metodi

La Commissione Vaccini della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP) ha realizzato e condotto nel 2017 un questionario conoscitivo volontario e anonimo, pubblicato sul sito ufficiale della Società. L'indagine è stata indirizzata sia ai membri della SIAIP sia ad una coorte di pediatri di base, pediatri ospedalieri, specializzandi in pediatria e altri operatori sanitari. Il questionario, realizzato mediante l'ausilio dei Moduli Supplementari di Google, si articolava in 31 domande, riportate nella Tabella I, a risposta multipla ed impegnava l'intervistato per circa 10 minuti. Vi hanno partecipato 184 operatori sanitari tra pediatri, specializzandi in pediatria ed altri professionisti sanitari con prevalente indirizzo pediatrico.

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il Fisher's exact test ed il Chi-Square test con un valore  $p \leq 0,05$  considerato significativo.

## Risultati

### Caratteristiche socio-demografiche, formazione in vaccinologia e fonti di aggiornamento

Dei 184 operatori sanitari che hanno partecipato al questionario, 137 erano pediatri o specializzandi in pediatria (rispettivamente 113 e 24) mentre 47 appartenevano ad altre categorie di professionisti sanitari. Le caratteristiche socio-demografiche della coorte sono riportate nella Tabella II. Entrambe le categorie di operatori sanitari sono state indagate circa la formazione in "vaccinologia" ricevuta nel corso della loro formazione sanitaria. A tal proposito il 70% dei pediatri/specializzandi in pediatria contro il 13% delle altre figure medico-sanitarie ha dichiarato di aver ricevuto un'accurata formazione in tal senso. Le fonti di aggiornamento alternative utilizzate dalle due categorie sono descritte nella Tabella III.

### Frequenza del confronto tra operatore sanitario e famiglie sulla tematica "vaccinazioni" e della verifica dell'adesione al programma vaccinale

Il dialogo con le famiglie circa l'importanza delle vaccinazioni è stato riferito costante rispettivamente da 117/133 pediatri (88%) e da 15/47 (32%) del restante personale sanitario ( $p < 0,0001$ ). Inoltre 89/132 (67%) dei pediatri ha dichiarato di verificare con regolarità l'aderenza al calendario vaccinale dei suoi assistiti mentre questo viene effettuato da 9/47 (19%) delle restanti figure medico-sanitarie intervistate con una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ( $p < 0,0001$ ).

### Preoccupazioni e dubbi dei genitori sul programma di immunizzazione e motivi di esitazione vaccinale

Rispettivamente l'85% dei pediatri e l'87% delle altre figure intervistate hanno dichiarato di aver percepito un incremento del livello di preoccupazione dei genitori verso la sicurezza/efficacia delle vaccinazioni, senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi. Le principali motivazioni di esitazione vaccina-



**Tabella I.** Questionario: 31 domande a risposta multipla.

| Quesiti                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 - Lei è un:                                                                                                                                                                |
| 2 - Nella sua attività professionale esegue direttamente, presso il Suo ambulatorio, le vaccinazioni dell'infanzia?                                                          |
| 3 - Prescrive farmaci omeopatici?                                                                                                                                            |
| 4 - Nella sua attività professionale, con quale frequenza dialoga con le famiglie sull'importanza delle vaccinazioni?                                                        |
| 5 - Nella sua percezione, nel corso degli ultimi 2 anni, il livello di preoccupazione dei genitori verso la sicurezza/efficacia dei vaccini:                                 |
| 6 - Se un genitore rifiuta di vaccinare per una o più malattie il proprio figlio:                                                                                            |
| 7 - Se un genitore decide di rimandare di qualche mese una o più vaccinazioni per il proprio figlio di età inferiore a 2 anni:                                               |
| 8 - Quali sono, sulla base della Sua esperienza clinica, le vaccinazioni che destano maggiore preoccupazione fra i genitori?                                                 |
| 9 - Quali sono le motivazioni che vengono addotte più frequentemente dai genitori per giustificare la loro preoccupazione verso le vaccinazioni?                             |
| 10 - Quali sono le motivazioni che vengono addotte più frequentemente dai genitori per giustificare la richiesta di effettuarle in ritardo rispetto al calendario vaccinale? |
| 11 - Da quali fonti Lei trae informazioni per rispondere alle richieste dei genitori o per aggiornarsi circa le vaccinazioni?                                                |
| 12 - Quanto spesso verifica che i Suoi pazienti siano in regola con il calendario vaccinale?                                                                                 |
| 13 - In quale misura i Centri Vaccinali della Sua area di competenza facilitano il programma vaccinale?                                                                      |
| 14 - Quali sono le problematiche che vengono più frequentemente riscontrate nei servizi vaccinali?                                                                           |
| 15 - Lei stesso ha eseguito ed esegue correttamente i richiami delle vaccinazioni come da calendario?                                                                        |
| 16 - Quali sono quelli che non ha fatto?                                                                                                                                     |
| 17 - Lei vaccina annualmente contro l'influenza i bambini fra i Suoi assistiti che presentano una condizione di rischio?                                                     |
| 18 - Lei stesso si vaccina annualmente contro l'influenza?                                                                                                                   |
| 19 - Qual è il Suo comportamento nella Sua famiglia circa le vaccinazioni?                                                                                                   |
| 20 - Quali strategie ha trovato più efficaci per incoraggiare i genitori ed i membri della Sua famiglia alle vaccinazioni?                                                   |
| 21 - Cosa crede possa essere utile per incoraggiare le vaccinazioni in genere?                                                                                               |
| 22 - Quali vaccini tende a sconsigliare?                                                                                                                                     |
| 23 - Quali sono le motivazioni che La spingono a questo comportamento?                                                                                                       |
| 24 - La sua età:                                                                                                                                                             |
| 25 - Il suo sesso:                                                                                                                                                           |
| 26 - Anno di laurea:                                                                                                                                                         |
| 27 - In che anno ha conseguito o prevede di conseguire la Specializzazione in Pediatria?                                                                                     |
| 28 - In quale area geografica svolge l'attività di pediatra?                                                                                                                 |
| 29 - Anni di attività lavorativa:                                                                                                                                            |
| 30 - Quale delle seguenti descrive meglio il tipo di località dove risiede la maggior parte dei suoi pazienti? Grande città, piccola città o media città                     |
| 31 - Formazione in vaccinologia durante la formazione specialistica?                                                                                                         |

le espresse dai genitori sono riportate nella Tabella IV. Le vaccinazioni che sono state riferite come maggiormente oggetto di preoccupazioni e rifiuto, prime tra tutte quella per Morbillo-Parotite-Rosolia, sono riportate nella Figura 1. La quasi totalità dei pediatri (132/137,

96%) contro il 64% (30/47) delle altre figure medico-sanitarie intervistate hanno dichiarato infine di tentare di dissuadere quei genitori che dimostrano dubbi nei confronti del programma vaccinale o esprimono la volontà di non vaccinare o di ritardare il programma vac-



**Tabella II.** Caratteristiche Socio-Demografiche della coorte di 137 pediatri/specializzandi in pediatria e delle 47 altre figure medico-sanitarie.

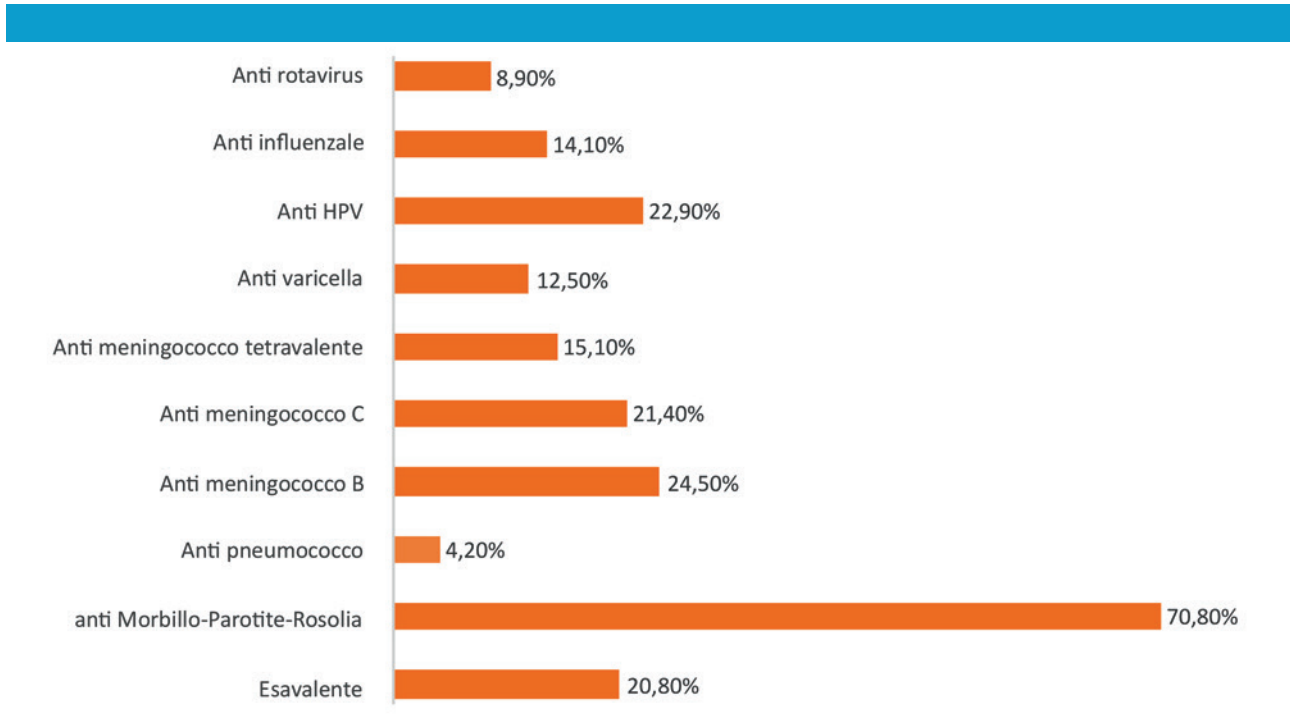
|                                                         |                                                                                                                 | N (%)                                                                        |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Distribuzione per sesso                                 | M<br>F                                                                                                          | 88/184 (48%)<br>96/184 (52%)                                                 |
| Distribuzione per età                                   | < 35 anni<br>Tra 35 e 44 anni<br>Tra 45 e 54 anni<br>Tra 55 e 64 anni<br>> 64 anni                              | 50/184 (27%)<br>18/184 (10%)<br>19/184 (10%)<br>61/184 (33%)<br>36/184 (20%) |
| Distribuzione per area geografica (155 risposte)        | Centro<br>Nord<br>Sud<br>Isole                                                                                  | 71/155 (46%)<br>41/155 (26%)<br>36/155 (23%)<br>7/155 (5%)                   |
| Tipologia di città in cui lavorano (178 hanno risposto) | Grande città (> 250.000 abitanti)<br>Città media (50.000-250.000 abitanti)<br>Città piccola (< 50.000 abitanti) | 76/178 (43%)<br>47/178 (26%)<br>55/178 (31%)                                 |

**Tabella III.** Fonti di aggiornamento alternative utilizzate.

|                                                                                                                              | Pediatri<br>N (%) | Altre figure<br>N (%) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|
| Siti Istituzionali consultabili su Internet ad esempio quello del Ministero della Salute e dell'Istituto Superiore di Sanità | 109/137 (80%)     | 33/47 (70%)           |
| Letteratura scientifica internazionale                                                                                       | 112/137 (82%)     | 22/47 (47%)           |
| Corsi di Aggiornamento o Seminari                                                                                            | 97/137 (71%)      | 15/47 (32%)           |
| Social Network e Blog                                                                                                        | 15/137 (11%)      | 9/47 (19%)            |
| Media                                                                                                                        | 4/137 (3%)        | 11/47 (26%)           |

**Tabella IV.** Principali motivazioni di esitazione espresse dai genitori.

|                                                                                        | N, %         |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Paura e preoccupazione sulle reazioni avverse alle vaccinazioni                        | 115/179, 64% |
| Paura del possibile legame causale tra vaccinazioni e disturbi dello spettro autistico | 71/179, 40%  |
| Paura di indurre un eccessivo stimolo nel sistema immunitario del bambino              | 68/179, 38%  |
| Dubbi sulla necessità ed efficacia delle vaccinazioni                                  | 60/179, 33%  |
| Preoccupazioni sui possibili effetti avversi degli eccipienti presenti nei vaccini     | 30/179, 17%  |
| Preoccupazioni sul dolore e sullo stress indotto al bambino dalla vaccinazione         | 28/179, 16%  |
| Preferenza di un'immunità naturale                                                     | 25/179, 14%  |
| Paura di contrarre la patologia dalla vaccinazione                                     | 24/179, 13%  |
| Sfiducia nei confronti delle case farmaceutiche                                        | 23/179, 13%  |
| Costo eccessivo                                                                        | 2/179, 1%    |



**Figura 1.** Vaccini maggiormente oggetto di preoccupazione o esitazione vaccinale tra i genitori.

cinale con una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ( $p < 0,0001$ ).

#### Comportamento ed approccio degli intervistati verso le vaccinazioni in ambito personale e familiare

Il 57% dei pediatri intervistati ed il 37% delle altre figure medico-sanitarie hanno dichiarato di aver eseguito regolarmente i richiami delle vaccinazioni ( $p = 0,02$ ). Alla successiva domanda "Lei stesso si vaccina annualmente contro l'influenza?" 84/133 (63%) pediatri e 7/45 (16%) altri operatori sanitari hanno risposto in maniera affermativa (con una differenza statisticamente significativa tra le due categorie,  $p < 0,0001$ ).

In ambito familiare il 93% dei pediatri e solo il 51% delle altre figure intervistate hanno dichiarato di consigliare sempre tutte le vaccinazioni. Tra le strategie ritenute più utili per incoraggiare i membri della propria famiglia alle vaccinazioni, le più citate sono risultate: (I) fornire dati certi sulla sicurezza e sull'efficacia delle vaccinazioni (basati sulla letteratura scientifica più autorevole) (76% pediatri; 40% altre figure) (II) illustrare i rischi che il bambino correrebbe contraendo una patologia prevenibile con le vaccinazioni (64% pediatri; 30% altre figure) ed infine (III) sottolineare, se ha già

figli, che ha provveduto alle regolari vaccinazioni o che, se li avesse, non esiterebbe a farlo (49% pediatri; 23% altre figure). Il restante 7% dei pediatri ed il 49% delle altre figure consiglia solo alcune vaccinazioni in ambito familiare o non le consiglia affatto. Le più sconsigliate sono risultate la vaccinazione anti-influenzale, l'anti-rotavirus, l'antivaricella e l'antipneumococcica e tra le motivazioni addotte a giustificazione del loro comportamento le più frequenti riguardavano: (I) dubbi sulla necessità (55% pediatri; 40% altre figure) e (II) preferenza per lo sviluppo di un'immunità "naturale" (44% pediatri, 30% altre figure).

#### Discussione

La vaccinazione rappresenta una delle misure di sanità pubblica più efficaci per la protezione della salute sia individuale sia collettiva in quanto il vaccino riduce o elimina la circolazione dei patogeni per i quali viene studiato e sviluppato. A dispetto di una funzione così importante, l'accettabilità delle vaccinazioni pone un ampio spettro di questioni legate a implicazioni fami-

liari e sociali dell'atto vaccinale che, tuttavia, possono essere affrontate attraverso una comunicazione efficace tra i vari gruppi coinvolti. La comunicazione gioca un ruolo fondamentale nell'attività di prevenzione e promozione della salute. In particolare, nell'ambito delle vaccinazioni dell'infanzia, la qualità della relazione che gli operatori sanitari instaurano con i genitori è di fondamentale importanza per sostenerli nel complesso processo decisionale. Solo una relazione basata sull'ascolto e il dialogo, attenta alle specifiche esigenze e preoccupazioni e alla reale comprensione delle informazioni fornite può facilitare scelte consapevoli. In questa ottica l'operatore sanitario, che rappresenta una figura di riferimento fondamentale per i genitori poiché riconosciuta come credibile e affidabile, deve potenziare le competenze tecnico-scientifiche e comunicative per meglio affrontare i problemi e gli ostacoli per l'accettazione della vaccinazione.

Scopo del nostro studio è stato quello di ottenere una fotografia delle conoscenze, posizioni, atteggiamenti e comportamenti degli operatori sanitari coinvolti con diversi ruoli (pediatri e operatori sanitari) in ambito vaccinale.

In primo luogo è emerso come, pur avendo entrambe le categorie intervistate percepito un incremento del livello di preoccupazione dei genitori nei confronti della tematica "vaccini", oltre il 30% dei pediatri ed oltre l'80% degli altri operatori sanitari non risultino attenti nel verificare l'aderenza al calendario vaccinale dei propri assistiti. Anche il dialogo con le famiglie, circa i programmi vaccinali, risulta carente in più del 10% dei pediatri e in circa il 65% degli altri operatori sanitari. Inoltre dai dati si evidenzia come i determinanti dell'esitazione siano complessi e dinamici. In particolare, in maniera concorde con quanto riportato in letteratura<sup>11 16-18</sup> le principali motivazioni di rifiuto/esitazione riscontrate dal personale sanitario intervistato riguarderebbero la sicurezza (> 60%) e l'efficacia (> 30%) delle vaccinazioni. La scarsa informazione e l'influenza dei media hanno rivestito certamente un ruolo chiave nell'incremento dell'esitazione delle famiglie verso i vaccini. Una analisi condotta su 153 video presenti su YouTube inerenti le vaccinazioni ha evidenziato che nel 50% dei casi le informazioni contenute non fossero esplicitamente a favore delle vaccinazioni stesse ma anzi contenessero informazioni contrastanti con quanto riportato dalla documentazione scientifica ufficiale<sup>19 20</sup>. Anche in uno studio condotto sui siti web

italiani si è dimostrato come in circa il 67% dei casi venissero riportate posizioni *no-vax*<sup>19 20</sup>. Considerando che tali siti web tendono ad occupare spesso le prime pagine dei motori di ricerca, è intuitivo immaginare quanto i genitori possano essere esposti a fonti di disinformazione.

Tra gli obiettivi del nostro studio c'era anche quello di verificare quali fossero le attitudini ed i comportamenti degli intervistati circa le vaccinazioni in ambito personale e familiare. Anche in questo caso, in maniera concorde con la letteratura<sup>11 21</sup> è stato possibile dimostrare una scarsa aderenza del personale sanitario verso il calendario vaccinale (verificato regolarmente solo nel 57% dei pediatri e nel 37% degli altri operatori). Esemplificativo è che solo il 63% dei pediatri ed il 13% degli altri operatori intervistati hanno dichiarato di vaccinarsi annualmente contro l'influenza, seppur questa vaccinazione risulti raccomandata. Il dato si conferma anche circa il comportamento in ambito familiare, dove il 7% dei pediatri intervistati ed il 49% delle altre figure hanno dichiarato di consigliare solo alcune vaccinazioni o di non consigliarle affatto prevalentemente per dubbi circa la necessità e per la tendenza a preferire lo sviluppo di un'immunità "naturale". La riduzione delle coperture vaccinali conseguente a tale clima di sfiducia potrebbe comportare la ricomparsa di focolai epidemici di malattie gravi e potenzialmente letali attualmente prevenibili con le misure vaccinali, come avvenuto per l'epidemia di morbillo del 2017. Secondo l'ultimo aggiornamento dell'ISS tra gennaio 2017 e gennaio 2018 sono stati segnalati 4991 casi di morbillo, inclusi 4 decessi<sup>22</sup>.

I rischi connessi alla presenza di coperture vaccinali inferiori alla soglia minima raccomandata dall'OMS per garantire l'immunità di gregge hanno portato le Istituzioni Italiane ad emettere nell'agosto 2017 un nuovo decreto legge (decreto-legge 7 giugno 2017 numero 73 – disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale) con l'introduzione dell'obbligatorietà delle vaccinazioni per la frequenza scolastica di bambini e ragazzi di età compresa fra 0 e 16 anni a seconda della coorte di nascita, contro seguenti malattie: difterite, tetano, pertosse, poliomielite, epatite B, Haemophilus influenzae tipo b, morbillo, parotite, rosolia e varicella.

Tuttavia, per contrastare l'esitazione vaccinale, oltre la legislazione, sono necessari interventi sulla formazione del personale sanitario (medico e non) mediante percorsi

multidisciplinari integrati tra specialisti del settore (quali igienisti e medici di sanità pubblica) e pediatri e medici del territorio. Dai nostri dati e da quelli presenti in letteratura <sup>11</sup> emerge che solo una percentuale limitata di pediatri ed altre figure sanitarie ha ricevuto nel percorso di formazione nozioni di “vaccinologia”. È chiaro, quindi, come il personale sanitario debba migliorare le proprie conoscenze in ambito vaccinale affinché possa rivestire il proprio ruolo di figura di riferimento per le famiglie nell’adesione vaccinale. A tal proposito già nel 2016, l’*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) ha pubblicato una guida rivolta agli operatori sanitari al fine di fornire loro strumenti da utilizzare nel processo comunicativo con le famiglie.

Infine, ma non da ultimo, risulta essenziale che le istituzioni proseguano nell’intento di formare ed informare i cittadini mediante campagne vaccinali promosse da Società Scientifiche di livello nazionale ed internazionale, che possano contrastare e confutare i falsi miti circolanti sulle vaccinazioni che spesso determinano la propagazione di posizioni contrarie alle vaccinazioni stesse con il conseguente grave impatto socio-sanitario.

### Ringraziamenti

La Commissione Vaccini della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica ringrazia tutti i membri della SIAIP per il contributo all’indagine.

### Bibliografia

- <sup>1</sup> Bonanni P, Ferro A, Guerra R, et al. Vaccine coverage in Italy and assessment of the 2012-2014 National Immunization Prevention Plan. *Epidemiol Prev* 2015;39(Suppl 1):146-58.
- <sup>2</sup> Roush SW, Murphy TV. Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. *JAMA* 2007;298:2155-63.
- <sup>3</sup> Signorelli C. Vaccines: building on scientific excellence and dispelling false myths. *Epidemiol Prev* 2015;3:198-201.
- <sup>4</sup> TheWorld Health Organization. Regional Office for Europe. European Region Vaccine Action Plan 2015-2020, <http://www.euro.who.int>
- <sup>5</sup> <http://www.salute.gov.it>
- <sup>6</sup> Andre FE, Booy R, Bock HL, et al. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. *Bull World Health Organ* 2008;86:140-6.
- <sup>7</sup> Signorelli C, Guerra R, Siliquini R, et al. Italy’s response to vaccine hesitancy: An innovative and cost effective National Immunization Plan based on scientific evidence. *Vaccine* 2017;35:4057-9.
- <sup>8</sup> Henrikson NB, Anderson ML, Opel DJ, et al. Longitudinal trends in vaccine hesitancy in a cohort of mothers surveyed in Washington State, 2013-2015. *Public Health Rep* 2017;132:451-4.
- <sup>9</sup> Smith PJ, Humiston SG, Parnell T, et al. The association between intentional delay of vaccine administration and timely childhood vaccination coverage. *Public Health Rep* 2010;125:534-41.
- <sup>10</sup> Gust DA, Strine TW, Maurice E, et al. Underimmunization among children: effects of vaccine safety concerns on immunization status. *Pediatrics* 2004;114:e16-e22.
- <sup>11</sup> Costa-Pinto J, Willaby HW, Leask J, et al. Vaccine discussions with parents: The experience of Australian paediatricians. *J Paediatr Child Health* 2017;53:855-61.
- <sup>12</sup> Giambi C, Fabiani M, D’Ancona F, et al. Parental vaccine hesitancy in Italy - Results from a national survey. *Vaccine* 2018;36:779-87.
- <sup>13</sup> Edwards KM, Hackell JM; Committee on Infectious Diseases, the Committee on Practice and Ambulatory Medicine. Countering vaccine hesitancy. *Pediatrics* 2016;138(3).
- <sup>14</sup> Boes L, Boedeker B, Schmich P, et al. Factors associated with parental acceptance of seasonal influenza vaccination for their children - A telephone survey in the adult population in Germany. *Vaccine* 2017;35:3789-96.
- <sup>15</sup> Kennedy A, Basket M, Sheedy K. Vaccine attitudes, concerns, and information sources reported by parents of young children: results from the 2009 HealthStyles survey. *Pediatrics* 2011;127(suppl 1):S92-S99.
- <sup>16</sup> Costa-Pinto J, Willaby H, Leask J, et al. Parental immunisation needs and attitudes (PINA) survey in paediatric hospital clinics and community maternal and child health centres in Melbourne, Australia. Paper presented at RACP Congress 2016 – Evolve Educate Engage; 16-18 May 2016, Adelaide, South Australia, Australia.
- <sup>17</sup> Larson HJ, Jarrett C, Eckersberger E, et al. Understanding vaccine hesitancy around vaccines and vaccination from a global perspective: A systematic review of published literature, 2007–2012. *Vaccine* 2014;32:2150-9.
- <sup>18</sup> Hull BP, Lawrence GL, MacIntyre CR, et al. Reasons for incomplete immunisation among Australian children: a national survey of parents. *Aust Fam Physician* 2004;33:568.
- <sup>19</sup> Di Pietro ML, Poscia A, Teleman AA, et al. Vaccine hesitancy: parental, professional and public responsibility. *Ann Ist Super Sanità* 2017;53:157-62.
- <sup>20</sup> Keelan J, Pavri-Garcia V, Tomlinson G, et al. YouTube as a source of information on immunization: a content analysis. *JAMA* 2007;298:2482-4.
- <sup>21</sup> Leask J, Quinn HE, Macartney K, et al. Immunisation attitudes, knowledge and practices of health professionals in regional NSW. *Aust NZ J Public Health* 2008;32:224-9.
- <sup>22</sup> <http://www.epicentro.iss.it>



## L'epidemia di morbillo in Italia nel 2017

Antonietta Filia  
Antonino Bella  
Martina Del Manso  
Maria Cristina Rota

Istituto Superiore di Sanità,  
Dipartimento Malattie Infettive

**Parole chiave:** *morbillo,  
Italia, epidemia, eliminazione*

### Abstract

Il morbillo è una malattia esantematica virale altamente contagiosa che può portare a severe complicanze. In Italia, la trasmissione del morbillo è ancora endemica e nel 2017 si è verificata una vasta epidemia, con 5.407 casi, inclusi quattro decessi, segnalati al sistema di sorveglianza nazionale. L'età mediana dei casi è stata 27 anni ma l'incidenza più elevata è stata registrata nei bambini sotto l'anno di età, troppo piccoli per essere vaccinati. Sono stati segnalati numerosi focolai nosocomiali, evidenziando sia il problema della bassa copertura vaccinale tra gli operatori sanitari (tra cui sono stati segnalati 334 casi) sia la necessità di mettere in atto i protocolli per la prevenzione della trasmissione del morbillo in ambito sanitario. Oltre ad aumentare le coperture vaccinali per due dosi tra i bambini (prima dose a 12-15 mesi e seconda dose a 5-6 anni), è fondamentale mettere in atto attività supplementari di vaccinazione indirizzate alle fasce di età e gruppi suscettibili.

Il morbillo è una malattia esantematica virale altamente contagiosa che può portare a complicanze gravi come la polmonite, l'encefalite, e anche il decesso. Nonostante la disponibilità di un vaccino efficace e sicuro per prevenire la malattia, a livello mondiale è ancora una delle principali cause di morte nei bambini < 5 anni (89.780 decessi per morbillo nel mondo nel 2016). I Paesi di tutte le 6 Regioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) hanno fissato obiettivi di eliminazione del morbillo entro il 2020; finora solo la Regione delle Americhe (*Pan American Health Organization*) ha raggiunto questo importante traguardo. Per eliminare il morbillo in una determinata area geografica sono necessarie coperture vaccinali (CV) per due dosi maggiori o uguali al 95% nella popolazione.

Secondo il sesto rapporto della Commissione Regionale Europea di verifica dell'eliminazione del morbillo e della rosolia, nel 2016, 33 su 53 Stati Membri della Regione hanno raggiunto l'eliminazione del morbillo e altri nove Stati membri hanno interrotto la trasmissione endemica del morbillo per un periodo di almeno 12 mesi <sup>1</sup>. L'Italia è uno dei rimanenti nove Stati Membri della Regione dove la trasmissione del morbillo è ancora endemica (2 Stati membri non hanno inviato dati). In Italia, il vaccino antimorbillo è disponibile dal 1976 ed è raccomandato dal Ministero della Sanità dal 1979 (una dose), ma fino al 1988 la percentuale di bambini vaccinati non ha mai superato il 21%. Nel 1989 la CV stimata è stata del 41% e da allora è lentamente aumentata. Dal 2003 esiste un Piano nazionale di eliminazione del morbillo e della rosolia (PNEMoRc), aggiornato nel 2010 <sup>2</sup>. Nonostante siano stati compiuti importanti progressi, tra cui: un miglioramento delle CV per la prima dose di vaccino morbillo-parotite-rosolia (MPR) nei bambini entro 24 mesi di età (dal 82,0% nel 2003 al 89,9% nel 2009, con due Regioni che avevano raggiunto nel 2009 una CV del 95%); l'introduzione della seconda dose di MPR a 5-6 anni; un miglioramento della sorveglianza epidemiologica e

### Corrispondenza

**Antonietta Filia**  
Istituto Superiore di Sanità,  
Dipartimento Malattie Infettive,  
Roma  
E-mail: antonietta.filia@iss.it

virologica (con l'istituzione della sorveglianza speciale per il morbillo nel 2007 e della sorveglianza integrata morbillo-rosolia nel 2013), l'obiettivo di eliminazione non è stato ancora raggiunto. Negli ultimi anni vi è stata una diminuzione delle CV per vaccino MPR e le stime relative all'anno 2016 erano pari al 87,3% per la prima dose a 24 mesi e 82,2% per la seconda dose a 5-6 anni. Pertanto, continuano a verificarsi regolarmente epidemie di morbillo <sup>3 4</sup>.

Nella Figura 1 vengono riportati i casi di morbillo segnalati in Italia per mese di insorgenza dei sintomi, a partire da gennaio 2013, anno in cui è stata istituita la sorveglianza integrata morbillo-rosolia. Dall'inizio del 2013 sono stati segnalati oltre 10.000 casi di morbillo.

## L'epidemia del 2017

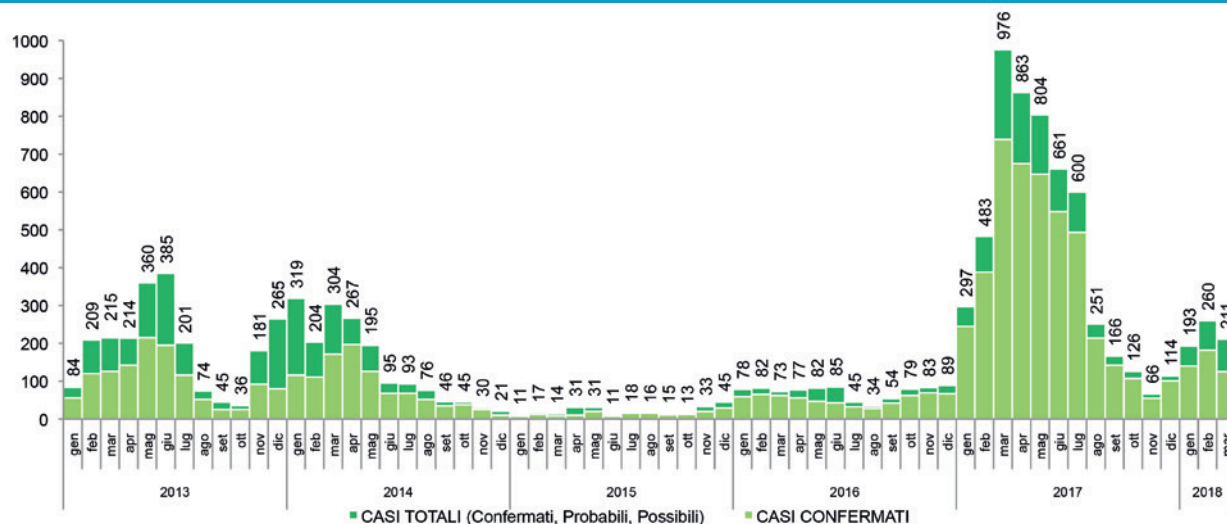
Nel periodo dal 1 gennaio al 31 dicembre 2017 sono stati segnalati al sistema di sorveglianza integrata morbillo-rosolia 5.407 casi di morbillo, ponendo l'Italia al secondo posto per numero di casi segnalati nell'anno nell'intera Regione Europea dell'OMS. Il picco è stato raggiunto nel mese di marzo 2017, con 976 casi segnalati (Fig. 1).

La Figura 2 riporta il numero di casi di morbillo per Regione e P.A. Tutte le Regioni/P.A. hanno segnalato casi

ma l'88% dei casi è stato segnalato da sole 7 Regioni: Lazio, Lombardia, Piemonte, Sicilia, Toscana, Veneto, e Abruzzo. L'incidenza più elevata è stata riportata nel Lazio (333 casi/1.000.000 abitanti) seguito dall'Abruzzo (191/milione) e dal Piemonte (144/milione). L'80% dei casi è stato confermato in laboratorio, i rimanenti casi sono stati classificati come casi possibili o casi probabili secondo le definizioni europee di caso. Il 49% dei casi si è verificato in soggetti di sesso maschile. L'età mediana è stata pari a 27 anni (range: 1 giorno - 84 anni). La Figura 3 riporta la distribuzione percentuale dei casi segnalati per classe di età. La proporzione maggiore di casi, pari al 57%, è stata osservata nella classe di età 15-39 anni.

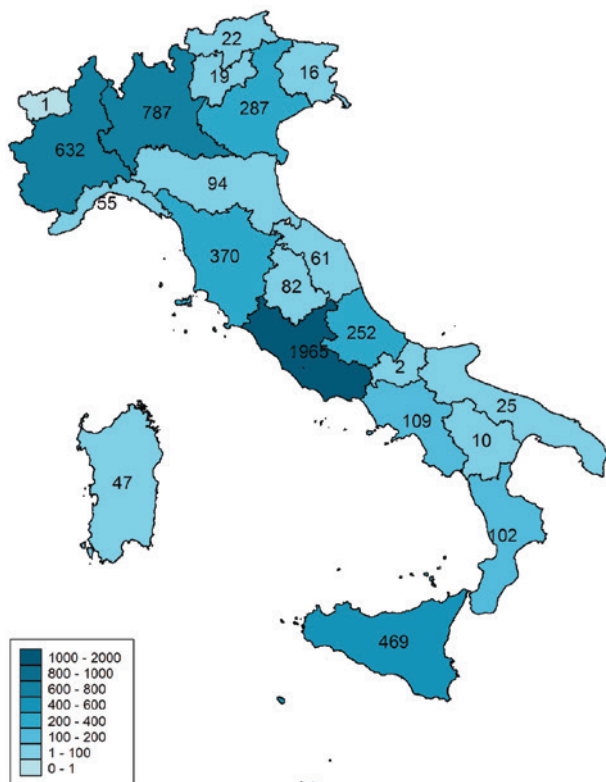
L'incidenza più elevata, invece, si è osservata nei bambini sotto l'anno di età (686 casi/milione di abitanti) (Tab. I).

L'87,6% dei casi per cui è noto lo stato vaccinale ( $n = 4.198/4.793$ ) era non-vaccinato e il 7,2% aveva effettuato una sola dose di vaccino. L'1,6% aveva ricevuto due dosi e il 3,6% non ricorda il numero di dosi. Complessivamente il 34,1% dei casi (1.845/5.407) ha riportato almeno una complicanza (Fig. 4). La complicanza più frequente è stata la diarrea, riportata in 811 casi (15,0%). Sono stati segnalati 391 casi di polmonite (7,2%) e 2 casi di encefalite. Altre complicanze riportate includono casi di stomatite (749 casi), cheratoconjuntivite (503 casi) ed epatite (458 casi). I

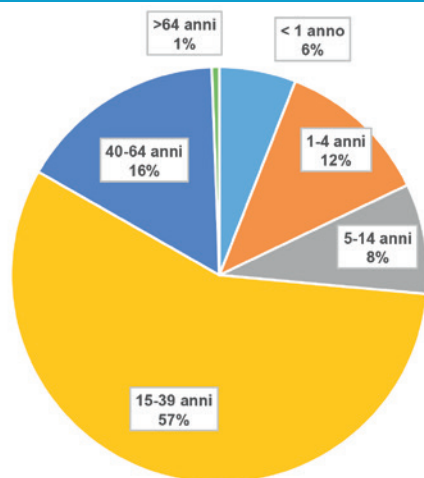


**Figura 1.** Casi di morbillo per mese di insorgenza dei sintomi. Italia: gennaio 2013 -marzo 2018.





**Figura 2.** Distribuzione dei casi di morbillo segnalati per Regione. Italia 2017 (N = 5.407).



**Figura 3.** Distribuzione percentuale dei casi di morbillo segnalati per classe di età. Italia 2017 (N = 5402)\*.

\* informazioni sull'età non sono disponibili per 5 casi

**Tabella 1.** Numero di casi e incidenza (per milione di abitanti) dei casi di morbillo segnalati per classe di età. Italia 2017 (N = 5402)\*.

| Fascia di età (anni) | N. casi | Incidenza (per milione) |
|----------------------|---------|-------------------------|
| <1                   | 321     | 686                     |
| 1-4                  | 645     | 317                     |
| 5-14                 | 463     | 81                      |
| 15-39                | 3.070   | 186                     |
| 40-64                | 871     | 39                      |
| >64                  | 32      | 2                       |

\* informazioni sull'età non sono disponibili per 5 casi

due casi di encefalite riportati si sono verificati rispettivamente in un bambino con meno di due anni di età e in una persona adulta di 36 anni.

Il 45% dei casi segnalati è stato ricoverato e un ulteriore 21% è stato visitato in Pronto Soccorso.

Nel 2017, sono stati segnalati quattro decessi, di cui tre bambini sotto i 10 anni di età (rispettivamente 1, 6 e 9 anni) e una persona di 41 anni, tutti non vaccinati. In tutti i casi erano presenti altre patologie di base e la causa del decesso è stata insufficienza respiratoria.

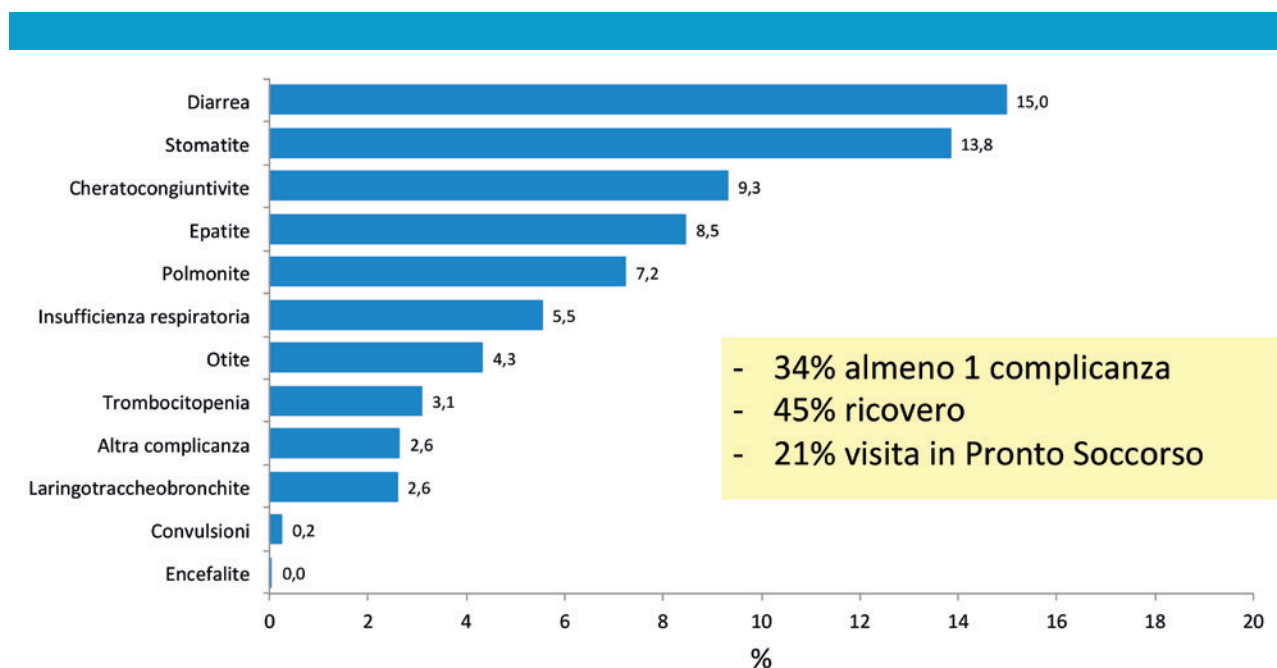
I principali setting coinvolti sono stati gli ambiti nosocomiale, familiare, scolastico (inclusi asili nido e università), lavorativo e comunitario. Sono stati segnalati focolai anche in campi nomadi. Nell'ambito nosocomiale, sono stati segnalati 334 casi in operatori sanitari e casi in visitatori e in pazienti ricoverati per altri motivi.

Nei primi due mesi del 2018, sono stati segnalati oltre 400 casi e 2 decessi<sup>3</sup>. Ulteriori casi e altri due decessi si sono verificati nel mese di marzo 2018 in Sicilia, tra cui una ragazza di 25 anni e bambino di 10 mesi.

## Conclusioni

Il morbillo continua a circolare in Italia e causare epidemie dovute alle scarse coperture vaccinali nel corso degli ultimi 40 anni, che hanno portato all'accumulo di ampie quote di popolazione suscettibili all'infezione. L'incidenza più elevata nel 2017 è stata registrata nei





**Figura 4.** Complicanze riportate tra i casi di morbillo segnalati, Italia 2017 (N = 5.407).

bambini sotto l'anno di età, troppo piccoli per essere vaccinati e che dipendono dell'immunità di gruppo per essere protetti contro il morbillo. L'età mediana dei casi, pari a 27 anni, indica che esistono ampie quote di giovani adulti suscettibili. Per interrompere la trasmissione endemica del morbillo, oltre ad aumentare le coperture vaccinali tra i bambini piccoli (prima dose a 12-15 mesi e seconda dose a 5-6 anni di età), è fondamentale mettere in atto strategie e attività supplementari di vaccinazioni indirizzate agli adolescenti e adulti nelle fasce di età suscettibili. Inoltre, i numerosi focolai nosocomiali evidenziano il problema della bassa copertura vaccinale tra gli operatori sanitari e la necessità di mettere in atto i protocolli per la prevenzione della trasmissione del morbillo in ambito sanitario. A causa dell'elevata trasmissibilità del virus del morbillo, la possibilità di contagio nelle sale di attesa delle strutture sanitarie è alta, e le persone possono infettarsi dopo un tempo di esposizione relativamente breve. Il virus del morbillo può sopravvivere fino a 2 ore nell'a-

ria o su oggetti e superfici e una persona suscettibile può essere infettata anche dopo che la persona malata ha già lasciato l'ambiente. Infine, in corso di focolai epidemici è fondamentale segnalare tutti i casi sospetti, rafforzare la sorveglianza e l'indagine epidemiologica dei casi e migliorare la gestione dei focolai, seguendo le raccomandazioni contenute nel PNEMoRc<sup>2</sup> e ribadite dalla lettera circolare del Ministero della Salute del 4 aprile 2017 (Situazione epidemiologica del morbillo – Indicazioni operative per la gestione dell'epidemia in atto)<sup>5</sup>. In particolare, in assenza di controindicazioni, si sottolinea l'importanza di offrire, entro 72 ore dall'esposizione a un caso contagioso, la vaccinazione alle persone suscettibili esposte, a partire dai 6 mesi di età. Per quanto riguarda i bambini sotto i 6 mesi di età, le donne in gravidanza suscettibili e i pazienti immunodepressi esposti, in cui il rischio di complicanze è aumentato se dovessero sviluppare la malattia, si raccomanda di somministrare le immunoglobuline entro 6 giorni dall'esposizione.

## Bibliografia

<sup>1</sup> World Health Organization. Regional Office for Europe. 6th Meeting of the European Regional Verification Commission for

Measles and Rubella Elimination. 15-17 June 2017. [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0019/348013/6th-RVC-final-for-web-posting.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/348013/6th-RVC-final-for-web-posting.pdf?ua=1)

- <sup>2</sup> Piano nazionale di Eliminazione del Morbillo e della Rosolia Congenita (PNEMoRc 2010-2015). [http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_2\\_1.jsp?lingua=italiano&id=1519](http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=1519)
- <sup>3</sup> Filia A, Del Manso M, Rota MC, et al. Morbillo e rosolia news: il bollettino della sorveglianza integrata morbillo-rosolia. <http://www.epicentro.iss.it/problemi/morbillo/bollettino.asp>
- <sup>4</sup> Filia A, Bella A, Del Manso M, et al. Ongoing outbreak with well over 4,000 measles cases in Italy from January to end August 2017 – what is making elimination so difficult?. *Euro Surveill.* 2017;22(37):pii=30614. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.37.30614>
- <sup>5</sup> Lettera circolare 4 aprile 2017 “Situazione epidemiologica del morbillo – Indicazioni operative per la gestione dell’epidemia in atto” <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2017&codLeg=58889&parte=1%20&serie=null>



## La malocclusione nei bambini con rinite: vaso di Pandora?

a cura della Commissione  
Rinosinusite e Congiuntivite  
Specifica della SIAIP  
Anna Maria Zicari<sup>1</sup>  
Francesca Occasi<sup>1</sup>  
Francesco Paolo Brunese<sup>2</sup>  
Rossella Carello<sup>3</sup>  
Cristiana Indolfi<sup>4</sup>  
Dimitri Poddighe<sup>5</sup>  
Michele Miraglia del Giudice<sup>4</sup>  
(coordinatore)

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

**Parole chiave:** malocclusione,  
rinite, allergia, bambini

### Abstract

La "respirazione nasale" è il tipo di respirazione predominante in età pediatrica e rappresenta uno stimolo di crescita ossea e per altre funzioni vitali come la masticazione e la deglutizione. L'ostruzione nasale cronica che si verifica in numerose patologie tra cui la rinite allergica, provoca modificazioni dello schema di occlusione dentale con malocclusione. Secondo altri autori invece il momento patogenetico fondamentale è rappresentato dalla malocclusione geneticamente determinata che provocherebbe secondariamente la riduzione della respirazione nasale. È stata riscontrata una correlazione statisticamente significativa tra la diminuzione dei flussi nasali e la riduzione delle dimensioni del lume faringeo postero-superiore in bambini affetti da rinite allergica.

### Introduzione

La relazione tra flusso nasale e malocclusione dentale rappresenta un tema di grande interesse pediatrico che coinvolge nella sua gestione clinica numerosi specialisti come il pediatra, l'otorino, l'ortodontista, l'allergologo e il logopedista.

Pur essendo attualmente a disposizione una notevole produzione scientifica sull'argomento, non è ancora stato raggiunto consenso unanime su alcuni punti <sup>1</sup>, in particolare se o come la funzione respiratoria nasale possa influenzare la crescita craniofacciale o viceversa. Esistono infatti due teorie, mentre alcuni autori sono propensi ad ipotizzare che la respirazione orale da ostruzione nasale cronica, possa provocare alterazioni dello schema di occlusione dentale, altri autori non escludono che il momento patogenetico fondamentale possa invece essere rappresentato dalla malocclusione geneticamente determinata che provocherebbe la riduzione dei flussi nasali.

La "respirazione nasale" è il tipo di respirazione predominante in età pediatrica e rappresenta uno stimolo di crescita ossea, in quanto il passaggio costante del flusso aereo attraverso le narici è in grado di indurre sia l'accrescimento in senso laterale dell'osso mascellare che l'abbassamento graduale della volta palatale. Essa, assieme ad altre sollecitazioni, consente il completo sviluppo del complesso cranio-facciale, che non solo è fondamentale per il mantenimento di una corretta respirazione ma anche per lo svolgimento di altre funzioni vitali come la masticazione e la deglutizione <sup>2</sup>, che a loro volta possono interferire con la respirazione.

Nella pratica pediatrica, l'ostruzione nasale rappresenta un problema di frequente riscontro e, soprattutto, per la tendenza alla cronicizzazione, spesso viene sottovalutata e mal gestita perché non indagata correttamente <sup>3</sup>.

L'ostruzione nasale, pur rappresentando nella maggior parte dei casi una reazione acuta alle infezioni respiratorie più o meno ricorrenti, quando tende a cronicizzare, merita una diagnostica differenziale che valuti l'eventuale pre-

### Corrispondenza

Michele Miraglia del Giudice  
Clinica Pediatrica,  
Università degli Studi della  
Campania "Luigi Vanvitelli"  
via De Crecchio, 4  
80138 Napoli  
E-mail: michele.miraglia@  
unicampania.it

senza e/o sovrapposizione di rinite allergica (AR) e/o di ipertrofia adenoidea (AH), presente in 1/3 della popolazione pediatrica <sup>4</sup> e spesso non associata ad allergie.

Sia la AR che l'HA rappresentano due condizioni che comportano la presenza di infiammazione persistente della mucosa nasale con l'insorgenza di sintomi clinici e aspetti fenotipici del tutto sovrapponibili <sup>5</sup>.

La classica "facies adenoidea", scientificamente definita "long face", è una delle caratteristiche fenotipiche più comuni dei piccoli pazienti con disturbi respiratori cronici delle alte vie aeree; questa è dovuta alla tipica postura a "bocca aperta" o "respirazione orale" propria di questi bambini che facilita lo sviluppo eccessivo dell'asse verticale dello scheletro del viso. Questa teoria viene rafforzata anche dall'ipotesi eziopatogenetica dello "stretching del tessuto molle" <sup>6</sup> che sostiene come i respiratori orali, congiuntamente ad atteggiamenti posizionali della mascella o della testa, contribuirebbero all'allungamento delle labbra, delle guance e della muscolatura faciale in toto, con verticalizzazione degli incisivi e restringimento degli archi dentali.

Un altro importante aspetto ancora dibattuto in letteratura è su quale sia il "tempo massimo accettabile" della persistenza della sintomatologia ostruttiva e se esista un'età critica per l'inizio dei trattamenti prima che si abbia un effetto permanente sulla crescita ossea del cranio. Negli anni Settanta si è iniziato a raccomandare l'adenotonsillectomia nei bambini con "ostruzione nasale cronica" per prevenire lo sviluppo di alterazioni cranio facciali, verificando l'effetto positivo dell'intervento chirurgico sia sulla crescita del viso che sulla modalità di respirazione <sup>7-14</sup>.

In seguito tramite l'utilizzo di analisi cefalometriche si è cercata l'eventuale correlazione tra l'ostruzione nasale cronica e il tipo di occlusione e/o malocclusione.

A tale scopo, in diversi studi sono stati analizzati gruppi di bambini sani vs bambini con ostruzione nasale cronica dovuta ad AR, giungendo a conclusioni discordanti. Alcuni autori <sup>15-16</sup> hanno messo in evidenza una maggiore prevalenza di malocclusioni di classe II e III, di cross-bite anteriore e posteriore in bambini affetti da AR che però non raggiungeva la significatività statistica. Altri autori <sup>17</sup> invece confrontando gruppi affetti da malocclusione vs controlli sani, hanno evidenziato che nel gruppo dei bambini con malocclusione quelli con storia di AR presentavano un rischio aumentato di sviluppare alterazioni dento scheletriche più severe,

raggiungendo la significatività statistica e concludendo che la AR rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di malocclusioni in generale.

Il gruppo di studio della prof.ssa Zicari <sup>18</sup> ha riscontrato studiando bambini affetti da AR una correlazione statisticamente significativa tra la diminuzione dei flussi nasali e la riduzione delle dimensioni del lume faringeo postero-superiore.

In aggiunta è stato valutato il ruolo svolto dalla suzione non nutritiva (NNSH) sullo sviluppo di alterazioni cranio facciali comparando un gruppo di bambini affetti da sola NNSH vs bambini con NNSH e AR, giungendo alla conclusione che la sola NNSH aveva maggiore impatto sullo sviluppo di malocclusioni e principalmente di morso aperto anteriore, rispetto alla presenza di sola AR <sup>19</sup>.

Tuttavia la maggior parte dei gruppi di studio ha valutato l'eventuale presenza di rinite solo attraverso questionari senza considerare la classificazione ARIA (Allergic rhinitis and its impact on asthma) o eseguire test oggettivi, come la rinomanometria o la citologia nasale.

In questa prospettiva, è importante sottolineare che i bambini spesso sottovalutano i loro sintomi nasali. Infatti la prevalenza di AR e nei bambini con malocclusione è pari a quasi il 77% nella fascia di età compresa tra gli 8 e i 15 anni, pertanto, di molto superiore rispetto alla prevalenza della AR nella popolazione pediatrica generale (pari al 30%) che potrebbe essere ulteriormente sottostimata <sup>3</sup>.

Un altro argomento interessante per valutare la relazione tra AR e malocclusione potrebbe essere la prova del potenziale effetto da un lato del trattamento precoce della rinite sulla malocclusione e dall'altro del trattamento della malocclusione dentale sul flusso aereo nasale.

Per quanto riguarda il primo punto, diversi autori <sup>20-21</sup> hanno studiato l'effetto dell'adenotonsillectomia sull'occlusione dentale evidenziando in questo gruppo di bambini, una soltanto parziale normalizzazione della ostruzione nasale.

Viceversa altri autori hanno valutato <sup>22</sup> le conseguenze del trattamento ortodontico sulla respirazione nasale ed è emerso che l'espansione rapida della mascella (RME), quando i soggetti sono trattati prima del picco della maturazione scheletrica, fornisce una riduzione del 45% delle resistenze nasali, aumentando la sezione trasversale della cavità nasale.

In conclusione, nella gestione dei bambini con ostruzione nasale cronica risulta di fondamentale importanza effettuare una diagnosi precoce ed intervenire tempestivamente con trattamenti specifici, in modo da prevenire un'alterazione della crescita scheletrica del viso.

In ogni caso resta ancora chiarire quale sia la tempistica più corretta e l'età critica entro la quale intervenire per evitare modifiche permanenti ed irreversibili nella conformazione cranio-facciale di questi bambini.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Kluemper GT, Vig PS, Vig KW. Nasorespiratory characteristics and craniofacial morphology. *Eur J Orthod* 1995;17:491.
- <sup>2</sup> Kiliç N, Oktay H. Effects of rapid maxillary expansion on nasal breathing and some naso-respiratory and breathing problems in growing children: a literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:1595-601.
- <sup>3</sup> Occasi F, Duse M, Vittori T, et al. Primary school children often underestimate their nasal obstruction. *Rhinology* 2016; 54:164-9.
- <sup>4</sup> Wang DY, Bernheim N, Kaufman L, et al. Assessment of adenoidal size in children by fibroptic examination. *Clin Otol* 1999;22:1727.
- <sup>5</sup> Ameli F, Brocchetti F, Tosca MA, et al. Adenoidal hypertrophy and allergic rhinitis: is there an inverse relationship? *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:e5-10.
- <sup>6</sup> Solow B, Kreiborg S. Soft-tissue stretching: a possible control factor in craniofacial morphogenesis. *Scand J Dent Res* 1977;85:505-7.
- <sup>7</sup> Linder-Aronson S. Adenoids. Their effect on mode of breathing and nasal airflow and their relationship to characteristics of the facial skeleton and the dentition. A biometric rhino-manometric and cephalometroradiographic study on children with and without adenoids. *Acta Otolaryngol* 1970;Suppl 265:1-132.
- <sup>8</sup> Linder-Aronson S, Woodside DG, Lundstrom A. Mandibular growth direction following adenoidectomy. *Am J Orthod* 1986;89:273-84.
- <sup>9</sup> Linder-Aronson S. Effects of adenoidectomy on dentition and nasopharynx. *Am J Orthod* 1974;65:1-15.
- <sup>10</sup> Di Carlo G, Polimeni A, Melsen B, et al. The relationship between upper airways and craniofacial morphology studied in 3D. A CBCT study. *Orthod Craniofac Res*. 2015;18:1-11.
- <sup>11</sup> Principato JJ, Kerrigan JP, Wolf P. Pediatric nasal resistance and lower anterior vertical face height. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;95:226-9.
- <sup>12</sup> McNamara JA Jr. Influence of respiratory pattern on craniofacial growth. *Angle Orthod* 1981;51:269-99.
- <sup>13</sup> Vig PS, Sarver DM, Hall DJ, et al. Quantitative evaluation of nasal airflow in relation to facial morphology. *Am J Orthod* 1981; 79:263-72.
- <sup>14</sup> Principato JJ. Pediatric nasal resistance. *Laryngoscope* 1985;95:1067-9.
- <sup>15</sup> Bezzo SM. The effect of oral respiration on the dental occlusion in patients with respiratory tract allergies. *J College Dentistry* 2005;17:21.
- <sup>16</sup> Souki BQ, Pimenta GB, Souki MQ, et al. Prevalence of malocclusion among mouth breathing children: do expectations meet reality? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:767-73.
- <sup>17</sup> Luzzi V, Ierardo G, Viscogliosi A, et al. Allergic rhinitis as a possible risk factor for malocclusion: a case-control study in children. *Int J Paediatr Dent* 2013;23:274-8.
- <sup>18</sup> Zicari AM, Duse M, Occasi F, et al. Cephalometric pattern and nasal patency in children with primary snoring: the evidence of a direct correlation. *PLoS One* 2014;9:e111675.
- <sup>19</sup> Vázquez Nava F, Quezada Castillo JA, Oviedo Treviño S, et al. Association between allergic rhinitis, bottle feeding, non-nutritive sucking habits, and malocclusion in the primary dentition. *Arch Dis Child*. 2006;91:836-40.
- <sup>20</sup> Pereira SR, Bakor SF, Weckx LL. Adenotonsillectomy in facial growing patients: spontaneous dental effects. *Braz J Otorhinolaryngol* 2011;77:600-4.
- <sup>21</sup> Zhu Y, Li J, Tang Y, Wang X, et al. Dental arch dimensional changes after adenoidectomy or tonsillectomy in children with airway obstruction: A meta-analysis and systematic review under PRISMA guidelines. *Medicine (Baltimore)* 2016 ;95:e4976.
- <sup>22</sup> Hershey HG, Steward BL, Warren DW. Changes in nasal airway resistance associated with rapid maxillary expansion. *Am J Orthod* 1976;69:274-84.



## Il link asma-obesità: aspetti patogenetici, clinico-funzionali e diagnostico-terapeutici

a cura della Commissione

Asma della SIAIP

Amelia Licari<sup>1</sup>

Maddalena Leone<sup>2</sup>

Sara Bozzetto<sup>3</sup>

Iolanda Chinellato<sup>4</sup>

Maria Elisa Di Cicco<sup>5</sup>

Carlo Capristo<sup>6</sup>

Valentina De Vittori<sup>7</sup>

Nadia Severini<sup>8</sup>

Maria Angela Tosca<sup>9</sup>

(coordinatore)

<sup>1</sup> Immuno-Allergologia Pediatrica e Malattie dell'Apparato Respiratorio S.C. Pediatria, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; <sup>2</sup> Allergologia Pediatrica, Ospedale Niguarda, Milano; <sup>3</sup> UOSD di Pneumologia Pediatrica, Università degli Studi Padova; <sup>4</sup> S.C. Pediatria, P.O.C. SS. Annunziata, Taranto; <sup>5</sup> Allergologia Pediatrica, UO. Pediatria 1, Azienda Ospedaliero Universitaria, Pisa; <sup>6</sup> Clinica Pediatrica, Il Università degli Studi di Napoli; <sup>7</sup> Servizio di Immunologia ed Allergologia Pediatrica, Policlinico Umberto 1, Università Sapienza, Roma; <sup>8</sup> U.O. Pediatra, Università "Magna Graecia", Catanzaro; <sup>9</sup> UOSD Allergologia, Dipartimento di Scienze Pediatriche, Ist. G. Gaslini, Genova

**Parole chiave:** asma, obesità, infiammazione, controllo dell'asma

### Corrispondenza

Maria Angela Tosca

UOSD Allergologia

Dipartimento di Scienze Pediatriche  
Ist. G. Gaslini, Genova

E-mail: mariangelatosca@gaslini.org

### Abstract

L'asma e l'obesità sono considerate un problema primario di salute pubblica dell'età infantile, che sta assumendo proporzioni globalmente "epidemiche". Diversi studi epidemiologici hanno chiaramente evidenziato la presenza di un'associazione tra le due patologie. Tale complessa interazione patogenetica vede coinvolti fattori genetici, di sviluppo, di funzione polmonare, immunologici e comportamentali; alcuni di essi sono ad oggi ancora poco studiati e conosciuti. Per tale motivo, non è possibile identificare un meccanismo prevalente sugli altri che sia alla base della relazione causale tra le due patologie. Il crescente interesse scientifico nei confronti dell'associazione tra asma e obesità ha contribuito a delineare diversi fenotipi di patologia presenti nelle varie epoche della vita. La caratterizzazione clinica dei soggetti asmatici obesi è presupposto fondamentale per identificare terapie mirate a raggiungere il controllo dell'asma e contemporaneamente a ridurre il peso del soggetto prevenendo le complicanze legate all'obesità.

### Introduzione

L'asma e l'obesità sono attualmente considerate malattie croniche complesse, la cui patogenesi multifattoriale è legata sia alle interazioni tra fattori genetici e ambientali che alle abitudini di vita e alimentari, in particolare per l'età pediatrica. Attualmente entrambe le patologie sono considerate un problema primario di salute pubblica dell'età infantile, che sta assumendo proporzioni "epidemiche" <sup>1</sup>. Si stima che globalmente negli Stati Uniti circa 7 milioni di bambini siano affetti da asma bronchiale, ma la reale prevalenza dell'asma in età pediatrica può variare in modo significativo tra regioni e paesi diversi dal 5% al 20% <sup>2</sup>. L'aumento della prevalenza dell'asma è andato di pari passo con quello dell'obesità, che nei Paesi occidentali, è in continuo aumento e varia tra il 4% e il 14% nella fascia d'età scolare <sup>3</sup>. Diversi studi epidemiologici hanno chiaramente evidenziato la presenza di un'associazione tra obesità e asma sia nell'età adulta che in quella pediatrica; in particolare, è stata recentemente riportata una consistente aumentata prevalenza di sintomi asmatici in relazione al sovrappeso per l'età pediatrica. In particolare, l'instaurarsi di un eccesso ponderale spesso precede l'insorgenza di sintomi asmatici <sup>4</sup>. I risultati di una recente meta-analisi dimostrano che i bambini obesi hanno un rischio aumentato del doppio di sviluppare asma rispetto ai bambini normopeso; tale dato suggerisce che l'obesità può essere considerata un fattore di rischio indipendente per asma <sup>4</sup>. Inoltre, numerosi studi clinici confermano che l'asma associato ad obesità rappresenta un fenotipo a sé stante, associato a ridotta risposta terapeutica e scarso controllo della patologia <sup>5</sup>. Ad oggi, i meccanismi alla base di queste osservazioni epidemiologiche e cliniche sono ancora in parte sconosciuti e tale



gap rappresenta il principale ostacolo per lo sviluppo di approcci terapeutici mirati efficaci.

## Aspetti patogenetici del link asma-obesità

I meccanismi patogenetici che sottendono l'associazione tra asma e obesità sono molteplici, complessi e in parte ancora non conosciuti. Per tale motivo, non è possibile valutare separatamente l'effetto dei vari fattori genetici, fisiopatologici e ambientali coinvolti nell'associazione tra asma e obesità o identificare un meccanismo prevalente sugli altri che sia alla base della relazione causale tra le due patologie (Tab. I). Tuttavia è noto che alcuni periodi critici dello sviluppo (sia pre- che post-natale) sono particolarmente vulnerabili all'esposizione a diversi stimoli e possono essere determinanti nell'aumentato rischio di insorgenza di tali patologie.

### Fattori genetici

Studi di *linkage* hanno individuato la possibile esistenza di determinanti genetici comuni all'asma e all'obesità. I più importanti geni candidati sono quelli che codificano per il recettore dei  $\beta 2$ -adrenergici e per il TNF- $\alpha$  <sup>6</sup>. Il gene codificante per il recettore dei  $\beta 2$ -adrenergici si trova sul cromosoma 5q31-q32; alcuni polimorfismi di questo gene (Gln27<sup>Glu</sup>, Agr16<sup>Gly</sup>) sono stati associati con specifici fenotipi di asma (con elevate IgE e con sintomi prevalentemente notturni) e di risposta alla terapia antiasmatica. Essendo le catecolamine coinvolte nella regolazione del meccanismo del consumo ener-

getico, non stupisce che gli stessi polimorfismi genetici, riscontrati nell'asma, siano stati correlati anche all'obesità. In particolare, il polimorfismo Gln27<sup>Glu</sup> del recettore dei  $\beta 2$ -adrenergici è stato significativamente associato allo sviluppo di obesità, soprattutto nei soggetti adulti maschi con stile di vita sedentario <sup>6</sup>. Altri due geni attualmente candidati per l'obesità potrebbero giocare un ruolo anche nel determinismo dell'asma: il gene per il recettore dei glucocorticoidi e il gene codificante per l'*insulin-like growth factor 1* (IGF-1). Considerato il ruolo terapeutico prominente degli steroidi nell'asma e che l'aumento del numero dei recettori per i glucocorticoidi è stato correlato con una maggiore gravità e fatalità dell'asma stesso, il gene che codifica per il recettore dei glucocorticoidi è stato recentemente proposto anche come gene candidato per l'asma e per lo sviluppo di una sua eventuale terapia genica <sup>6</sup>. Per quanto riguarda l'IGF-1, ne è stata dimostrata un'aumentata produzione da parte delle cellule epiteliali bronchiali danneggiate o infiammate; IGF-1, comportandosi come un agente mitogeno, contribuirebbe a stimolare la proliferazione dei miofibroblasti bronchiali, giocando un ruolo fondamentale nel complesso processo di rimodellamento cronico delle vie aeree caratteristico dell'asma <sup>6</sup>.

### Comportamenti alimentari e stili di vita

È dimostrato che l'alimentazione e lo stato di nutrizione sono in grado di influenzare l'omeostasi immunologica e di aumentare il rischio di sviluppare patologie allergiche e metaboliche, attraverso un meccanismo complesso che coinvolge nutrienti e loro metaboliti, microbiota intestinale e sistema immunitario <sup>7</sup>. L'allattamento materno esercita una funzione protettiva sul

**Tabella I.** Meccanismi patogenetici dell'obesità correlati allo sviluppo di asma.

|                                        |                     |                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Effetti meccanici e fisiologici</b> | Funzione polmonare  | Restrizione o ↓ CFR e ↓ VRE<br>Mismatch tra ventilazione e perfusione                                                                                                          |
|                                        | Vie aeree           | Iperreattività bronchiale<br>Perdita del riflesso dell'inalazione profonda<br>Ridotto FeNO (alcuni fenotipi)                                                                   |
| <b>Effetti metabolici e immunitari</b> | Sistema immunitario | ↓ Eosinofili, ↑ neutrofili nelle vie aeree<br>Infiammazione Th <sub>1</sub> > Th <sub>2</sub><br>↑ Risposta infiammatoria/ossidativa in risposta ad elevati livelli di leptina |
|                                        | Metabolismo         | ↑ Concentrazione di leptina<br>↑ Stress ossidativo in relazione al livello sierico di leptina<br>Ruolo non chiaro dell'adiponectina                                            |

futuro rischio di asma e obesità, anche se i dati in letteratura sono contrastanti relativamente alla durata di tale effetto protettivo, a causa delle numerose variabili che possono intervenire durante la crescita (background genetico, infezioni, esposizione ad allergeni, stile di vita, ecc.). Per quanto riguarda, invece, le epoche post-natali, i risultati di alcuni studi prospettici suggeriscono che l'incremento di peso nella finestra temporale dell'età prescolare aumenterebbe il rischio di futuro sviluppo di asma <sup>8</sup>.

Un adeguato apporto nella dieta di vitamine (A, C, D, E, beta-carotene), minerali (zinco, magnesio), flavonoidi, piridossina e altri nutrienti (acidi grassi polinsaturi come omega-3 e omega-6) determinerebbe un'azione di tipo antiossidante protettiva nei confronti dell'asma e garantirebbe un normale sviluppo polmonare durante la crescita; allo stesso modo, il consumo di cibi "veloci" (*fast food*), ricchi di elementi fritti, grassi, salati e zuccherati, rappresenta un fattore di rischio, sia per lo sviluppo di asma che, più notoriamente, di obesità <sup>18</sup>. Inoltre, questo tipo di alimentazione è stato associato ad una maggiore severità della patologia asmatica <sup>9</sup>. Recentemente, è stato inoltre dimostrato che anche l'alimentazione materna è in grado di influenzare in epoche precoci della vita lo sviluppo di asma e obesità. In particolare, l'iponutrizione materna e l'ipoglicemia in gravidanza sono correlate ad aumentato rischio di obesità infantile, mentre una alimentazione mediterranea con elevato consumo di nutrienti ad attività antiossidante e antinfiammatoria, così come una regolazione assunzione di vitamina D e calcio, sembrerebbe essere protettiva per lo sviluppo successivo di wheeze e asma nel bambino <sup>10</sup>.

Infine per quanto riguarda lo stile di vita e i modelli comportamentali, la progressiva riduzione dell'attività fisica, l'adozione di uno stile di vita più sedentario (maggior numero di ore passate davanti a TV, computer e videogames) e l'aumentata introduzione di cibo e calorie hanno determinato un radicale cambiamento dello stile di vita dei bambini, soprattutto dei paesi occidentali, e potrebbero essere alla base del parallelo aumento epidemico di asma e obesità <sup>5</sup>. La mancanza di attività fisica è spesso associata all'obesità, che a sua volta può contribuire all'insorgenza di difficoltà respiratoria: si instaura quindi un circolo vizioso, che determina un'ulteriore riduzione dell'attività fisica, aumenta la tendenza ad uno stile di vita sedentario e l'aumento del sovrappeso. Dai risultati dello studio

CAMP (*Childhood Asthma Management Program Study*) emerge che i bambini affetti da asma di grado lieve-moderato hanno un rischio significativo di diventare sovrappeso; tale condizione, nel bambino asmatico, è associata a basso QI, ritiro sociale e maggiore stress psicologico interno. Inoltre con l'aumentare dell'età dei bambini il gruppo dei soggetti sovrappeso mostra un'aumentata evidenza di problemi comportamentali e un'ulteriore diminuzione dell'attività fisica <sup>11</sup>.

### Asma, obesità e funzione polmonare

Molti studi hanno cercato di valutare gli effetti dell'obesità sull'apparato respiratorio e la sua correlazione con l'asma; le alterazioni della funzionalità respiratoria sono state correlate con vari indici di obesità o di distribuzione del grasso. Questi indici includono il BMI, la circonferenza addominale, il rapporto tra circonferenza addominale e superficie corporea, le pli cutanee e l'impedenziometria. La maggior parte degli studi utilizza il BMI come indicatore di grasso; tuttavia, va ricordato che il BMI non solo non consente di distinguere tra massa grassa e magra, ma non consente neanche di misurare la distribuzione esatta del grasso e la sua eventuale correlazione con la funzionalità respiratoria.

Nel paziente obeso il volume corrente e la capacità funzionale residua sono ridotti a causa delle alterate proprietà elastiche della parete toracica; inoltre, la respirazione avviene a bassi volumi correnti. Nei casi gravi si osserva una netta restrizione legata alla presenza dell'abbondante tessuto adiposo della gabbia toracica e dell'addome. Il tessuto adiposo addominale determina la dislocazione verso l'alto del diaframma con conseguente riduzione del volume di riserva espiratorio. La riduzione della capacità funzionale residua influenza negativamente la capacità di allungamento delle cellule muscolari lisce bronchiali, con un conseguente aumento paradossale del loro accorciamento in risposta al normale tono parasimpatico o ad altri agenti broncocostrittori. Viene quindi a mancare l'effetto protettivo dell'inalazione profonda, il cosiddetto *deep inhalation effect*, ovvero la normale capacità delle vie aeree di distendersi in seguito ad inalazione profonda. Nel soggetto obeso l'aumentata contrazione della muscolatura liscia delle vie aeree, soprattutto a fine espirazione, contribuisce inoltre alla percezione di un aumentato sforzo respiratorio (anche a volume corrente) e determina una ridotta capacità di risposta

all'esercizio fisico<sup>12</sup>. Molti autori ritengono inoltre che il carico esercitato dalla massa grassa possa aumentare la pressione addominale e diminuire la *compliance* della parete toracica portando così anche alla chiusura delle vie aeree distali, alla riduzione dei volumi polmonari e all'aumento dell'iperreattività bronchiale<sup>5 12</sup>. Recenti evidenze sperimentali hanno confermato gli effetti dell'obesità sul rimodellamento delle vie aeree e del parenchima polmonare: nel modello sperimentale di obesità si riscontra una significativa riduzione della frazione alveolare con aumento degli alveoli collassati, un'aumentata deposizione di collagene a carico del parenchima polmonare e un'aumentata presenza di cellule infiammatorie nel liquido di lavaggio bronco-alveolare rispetto alle cavie normopeso<sup>13 14</sup>.

#### Infiammazione sistemica cronica e disregolazione endocrino-metabolica

Sia l'asma che l'obesità sono patologie croniche che sottendono complessi e multipli meccanismi infiammatori e immunologici. L'asma è, per definizione, una malattia caratterizzata da infiltrazione di eosinofili, linfociti e altre cellule con rilascio di citochine pro-infiammatorie di tipo Th2, associata ad iperreattività bronchiale, rimodellamento delle vie aeree con ispessimento della lamina propria e perdita di elasticità con conseguente alterazione della funzionalità polmonare. In particolare nell'asma, l'aumento dell'IL-6 è associato al rilascio di IL-1, IL-4, TNF- $\alpha$  e istamina, alla modulazione delle IgE e ad incrementata attività pro-fibrotica, tipica del rimodellamento bronchiale; IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$  rappresentano inoltre importanti mediatori nella risposta infiammatoria allergica delle vie aeree, stimolando la produzione di IL-4 e IL-5<sup>15</sup>. Anche nei bambini obesi è stato dimostrato un certo (basso) grado di infiammazione sistemica, sostenuto dalla produzione delle cosiddette adipochine: queste sono rappresentate da numerose citochine pro-infiammatorie, come TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12, IL-17, IL-1  $\beta$ , eotassina, VEGF e proteine chemotattiche per i macrofagi M1, che sono state associate anche all'asma e che potrebbero giocare un ruolo nel comune stato di infiammazione<sup>15</sup>. In particolare, la regolazione dello stato di infiammazione nel soggetto obeso vede coinvolti due ormoni principali, l'adiponectina e la leptina. L'adiponectina ha un importante effetto antinfiammatorio nel soggetto obeso; la leptina fa parte della famiglia dell'IL-6 e ha una potente azione pro-infiammatoria. Secreta direttamente dagli adi-

pociti, la leptina circolante correla direttamente con la massa grassa e il BMI. Elevati livelli di leptina facilitano il rilascio di TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-12 da parte dei macrofagi e potrebbero, attraverso complessi processi infiammatori, potenzialmente interferire con il normale sviluppo polmonare<sup>16</sup>. In cavie sensibilizzate, la stimolazione con l'allergene dopo pre-trattamento con leptina aumenta l'iperreattività bronchiale indotta dall'allergene senza provocare però un aumento degli eosinofili o un'aumentata espressione delle citochine prodotte dai linfociti Th2<sup>17</sup>. Alti livelli di leptina sono stati associati a un incremento della prevalenza durante la vita di asma, soprattutto dell'asma non atopico<sup>18</sup>. Nei pazienti asmatici i livelli sierici di leptina sono alti anche indipendentemente dallo stato di obesità: questo dato può portare a supporre che la leptina contribuisca alla cascata infiammatoria tipica dell'asma e che possa essere il prodotto dello stato d'infiammazione sistemica presente nella malattia<sup>18</sup>.

Un recente modello sperimentale cinese ha dimostrato elevati livelli sierici di glucosio, lipidi e leptina, aumentata percentuale di neutrofili nel liquido di lavaggio bronco-alveolare, un grado superiore di infiammazione e rimodellamento a carico delle vie aeree nonché una ridotta risposta agli steroidi in cavie asmatiche obese rispetto a quelle asmatiche non-obese; tali dati supportano l'ipotesi che l'asma associato all'obesità possa rientrare nella categoria dell'asma grave steroide-resistente. Sempre nello stesso modello, è stato dimostrato l'effetto positivo della simvastatina sulla riduzione di tutti i parametri metabolici e infiammatori delle vie aeree nel gruppo delle cavie asmatiche obese<sup>19</sup>. Altre osservazioni fanno presupporre che nel complesso meccanismo infiammatorio che lega asma e obesità possano essere coinvolti anche altri meccanismi non Th2-mediati. A questo proposito, recenti modelli sperimentali hanno dimostrato un ruolo di alcuni ormoni coinvolti nell'omeostasi glucidica e nella patogenesi della sindrome metabolica legata all'obesità, come l'insulina, in alcuni modelli di iperreattività bronchiale legata all'obesità<sup>15</sup>.

Infine da recenti studi di analisi di gruppi (*cluster analysis*) emerge che il sesso femminile è più frequentemente associato ad obesità, condizione che raddoppia il rischio di sviluppare l'asma<sup>20</sup>. La predominanza del sesso femminile nel fenotipo asmatico associato all'obesità sostiene l'ipotesi che giochino un ruolo importante gli ormoni sessuali femminili. L'incidenza di asma è più alta nelle femmine prepuberi

che nei maschi, e questa differenza si mantiene durante tutto il periodo riproduttivo. Anche gli ormoni sessuali, in particolare gli estrogeni, avrebbero quindi un impatto sulla risposta immune, con il progesterone che antagonizza la risposta Th1 e promuove la risposta Th2<sup>1</sup>.

## Aspetti clinici del link-asma-obesità

Secondo la recente Consensus internazionale sull'asma in età pediatrica (ICON), differenti meccanismi fisiopatologici possono essere responsabili di fenotipi asmatici diversi. Tuttavia, soprattutto per l'età evolutiva, esiste una frequente sovrapposizione tra i vari fenotipi che possono anche cambiare nel tempo. La corretta caratterizzazione del fenotipo asmatico è condizione quindi necessaria per impostare un trattamento "personalizzato", poiché esiste anche una variabilità fenotipica di risposta terapeutica<sup>21</sup>.

È ormai consolidata l'identificazione e la caratterizzazione del fenotipo di asma associato all'obesità: i soggetti obesi possono essere più spesso sintomatici, consumare un maggior uso di farmaci antiasmatici e necessitare di un maggior numero di visite urgenti e di ricoveri per asma. L'obesità sembra quindi associata ad un fenotipo di asma più grave e poco controllata, soprattutto nell'età adulta. L'obesità rappresenta inoltre una delle principali comorbidità (*treatable traits*) da ricercare e opportunamente trattare nei casi di asma difficile da trattare<sup>22</sup>. Inoltre, l'obesità può influenzare la percezione dei sintomi di asma e modificare il controllo della malattia attraverso altre comorbidità, associate anche all'asma, come il reflusso gastro-esofageo e la sindrome delle apnee notturne. Queste condizioni devono essere ricercate ed escluse anche nell'infanzia, visto che possono essere presenti nei soggetti obesi ed essere associate di per sé all'asma e al *wheezing*.

Vista la complessità e l'estrema variabilità interindividuale delle origini dell'associazione tra le due patologie, non stupisce che in letteratura siano stati proposti nel tempo diversi modelli fenotipici di asma e obesità, che si differenziano *in primis* per l'età del soggetto. Holguin et al. hanno identificato due principali fenotipi asmatici associati ad obesità nell'ambito dello studio americano SARP (*Severe*

*Asthma Research Program*): l'asma ad esordio precoce (*early-onset obese-asthma*) e quello ad esordio tardivo (*late-onset obese-asthma*).

Il fenotipo *early-onset* è tipico dell'età pediatrica ed è rappresentato da asma preesistente che si complica con l'obesità. Esso è caratterizzato da una più severa ostruzione e iperreattività bronchiale, da un minore grado di controllo, da un maggior consumo di risorse sanitarie (visite in pronto soccorso e ricoveri in terapia intensiva) e da ridotta qualità di vita rispetto all'asma ad insorgenza precoce dei soggetti normopeso. L'asma ad esordio precoce associato ad obesità è sostenuto da un'inflammatione bronchiale di tipo eosinofilo con aumento dei markers infiammatori di tipo Th<sub>2</sub>. È stato ipotizzato che l'effetto dell'obesità sull'asma ad esordio precoce possa essere riconducibile a diversi meccanismi: da un lato la presenza di steroide-resistenza sarebbe alla base di una minore efficacia terapeutica; dall'altro la rapidità di accumulo del peso in eccesso e la mancanza di attività fisica potrebbero svolgere un ruolo centrale nel peggioramento dei sintomi e dell'inflammatione bronchiale<sup>23</sup>. Quest'ultima ipotesi è sostenuta dai risultati di un recentissimo studio condotto a Taiwan su 2450 bambini: gli autori hanno dimostrato come la rapidità di crescita del tessuto adiposo è associata ad un maggiore rischio di asma allergico e di inflammatione bronchiale eosinofila, viceversa l'obesità di lunga durata è associata ad asma caratterizzato da basso grado di inflammatione (non eosinofila) e da ridotta funzione polmonare; tali risultati suggeriscono che la velocità di crescita del tessuto adiposo possa influenzare in modo dinamico e con differenti meccanismi il rischio di sviluppare asma<sup>24</sup>.

Il fenotipo *late-onset* è caratterizzato da asma che insorge su un quadro di obesità "di lunga durata", è più frequente nell'età adulta e nel sesso femminile ed è sostenuto da un'inflammatione di tipo neutrofilico e/o paucigranulocitico. Questo fenotipo è associato a una maggiore prevalenza di asma grave, ad elevato consumo di farmaci e a ridotta funzione polmonare, rispetto all'asma ad insorgenza tardiva dei soggetti normopeso. È stato inoltre dimostrato che la perdita di peso (spontanea o dopo chirurgia bariatrica) è associata maggior controllo della patologia asmatica, con miglioramento sia della funzione polmonare che delle manifestazioni cliniche<sup>23</sup>.

## Aspetti diagnostici e terapeutici

La presenza di obesità può avere importanti implicazioni nella gestione terapeutica del soggetto asmatico. Per tale motivo, l'inquadramento diagnostico dell'asma associato o complicato da obesità è premessa fondamentale di qualsiasi intervento terapeutico e richiede un approccio multidisciplinare (Tab. II). La valutazione del controllo dell'asma e dell'aderenza alla terapia, del grado di obesità, tipo di alimentazione e stile di vita, della presenza di limitazione delle attività quotidiane e dell'esercizio fisico e di altre eventuali comorbidità dovrebbe essere effettuata in ogni paziente. Inoltre, prima di intraprendere qualsiasi programma terapeutico dovrebbe essere necessario ottimizzare la terapia dell'asma<sup>1</sup>.

L'approccio terapeutico alla complessa associazione tra asma e obesità richiede necessariamente una serie di interventi multidisciplinari mirati a modificare radi-

calmente le abitudini di vita e i comportamenti alimentari a rischio, a ridurre il peso corporeo del soggetto obeso e ad affrontare anche alcuni aspetti della sfera psicologica.

### Effetti della riduzione del peso e controllo dell'alimentazione.

In generale, nel bambino obeso l'obiettivo della cura deve essere quello di ridurre la quantità di massa grassa, aumentando la massa magra e quella ossea (fondamentali per il processo di crescita corporea).

Ad oggi solo due studi hanno dimostrato l'efficacia della riduzione di peso nella gestione terapeutica del paziente pediatrico asmatico. Jensen et al. hanno dimostrato un miglioramento del controllo dell'asma in pazienti obesi sottoposti a regimi alimentari mirati alla perdita del peso<sup>26</sup>. Van Leeuwen et al. hanno dimostrato il miglioramento della broncocostrizione indotta

**Tabella II.** Approccio diagnostico all'asma associato e/o complicato da obesità in età pediatrica.

|                                                                                                                                                  | Obesità                                                                                                                                                                                                                                                               | Asma                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Storia clinica                                                                                                                                   | Storia personale e familiare, inizio e progressione dell'obesità<br>Fattori predisponenti/scatenanti: abitudini alimentari, attività fisica, uso della TV/media + consumo di snack, stato psico-sociale<br><br>Valutazione delle comorbidità<br>Aderenza alla terapia | Storia personale e familiare, inizio e progressione dell'asma<br>Fattori di rischio: atopia, sesso, prematurità, infezioni virali, familiarità<br>Fattori ambientali, esposizione al fumo, inquinamento, allergeni<br>Valutazione delle comorbidità<br>Aderenza alla terapia |
| Esame obiettivo                                                                                                                                  | Peso, altezza, BMI (percentile)<br>Circonferenza della vita e dei fianchi<br>Pressione arteriosa                                                                                                                                                                      | Valutazione cardio-respiratoria<br>Valutazione ORL                                                                                                                                                                                                                           |
| Esami di laboratorio (primo livello)                                                                                                             | Glicemia a digiuno<br>Colesterolo totale, HDL, LDL<br>Trigliceridi<br>AST, ALT<br>TSH                                                                                                                                                                                 | Funzionalità respiratoria<br>FeNO<br>Test allergologici<br>Test da sforzo                                                                                                                                                                                                    |
| Esami specialistici (secondo livello)                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Se BMI > 90° pct, età > 10 anni e storia familiare positiva per diabete mellito di tipo 2, acanthosis nigricans, sindrome dell'ovaio policistico | Test di tolleranza al glucosio                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Disturbi del sonno                                                                                                                               | Screening per OSAS                                                                                                                                                                                                                                                    | Screening per OSAS<br>Esami radiologici                                                                                                                                                                                                                                      |
| Disturbi dello sviluppo puberale o del ciclo mestruale                                                                                           | Esami endocrinologici                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Proteinuria                                                                                                                                      | Inquadramento nefrologico<br>Ecografia dell'addome                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Problemi ortopedici                                                                                                                              | Esami radiologici                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                              |

dall'esercizio fisico e degli indici di qualità della vita (PAQLQ), in particolare nei domini dei sintomi e delle attività dopo la perdita di peso <sup>27</sup>. La perdita di peso è quindi associata a miglioramento clinico e dei parametri della qualità di vita; tuttavia, non ci sono attualmente studi sull'impatto della riduzione del peso sulla funzione respiratoria.

### Programmi di educazione all'attività fisica

Le raccomandazioni globali dell'OMS sull'attività fisica per la salute raccomandano di eseguire 60 minuti giornalieri di attività fisica moderatamente intensa sia per i bambini che per gli adolescenti, al fine di consentire un normale sviluppo e crescita durante l'età evolutiva e di minimizzare il rischio di patologie cardiovascolari ed ossee a precoce insorgenza. Studi interventistici sistematici dovrebbero essere effettuati per valutare in modo oggettivo l'impatto dei programmi di educazione all'attività fisica sui sintomi respiratori nei bambini asmatici obesi.

### Effetti della terapia antiasmatica

È noto che i soggetti asmatici obesi mostrano un'alterata risposta alla terapia inalatoria standard. Per l'età pediatrica, in particolare, è stata dimostrata una risposta ridotta agli steroidi inalatori e un aumento dell'uso dei farmaci al bisogno e degli steroidi orali.

I  $\beta_2$ -agonisti sono farmaci utilizzati al bisogno per il sollievo immediato dei sintomi asmatici e ai fini della broncoprotezione nei confronti di alcuni fattori *trigger* per asma come l'esercizio fisico. L'obesità è associata ad una ridotta risposta ai  $\beta_2$ -agonisti; è stato dimostrato in particolare che il consumo di pasti ad elevato contenuto di grassi, ricchi di acido stearico e palmitico, possa ridurre in modo significativo la durata della broncoprotezione <sup>25</sup>.

L'obesità è inoltre associata ad una ridotta risposta ai corticosteroidi inalatori e al montelukast. Studi sui meccanismi molecolari di resistenza ai corticosteroidi in pazienti con asma e obesità hanno messo in evidenza

un'alterata espressione della *mitogen-activated protein kinase phosphatase-1* (MKP-1), espressa sia a livello delle cellule mononucleate del sangue che nelle vie aeree. Inoltre, è stato dimostrato che l'aumento di peso va di pari passo con un'aumentata espressione di TNF- $\alpha$  sia a livello periferico che polmonare, condizione notoriamente associata a steroido-resistenza nell'asma <sup>25</sup>.

### Effetti del counselling psicologico

Sia l'asma che soprattutto l'obesità si associano a depressione, ansia e altri disturbi psicologici, ridotta autostima, possibilità di scherno da parte dei coetanei e fenomeni di bullismo. Considerato quindi il rilevante impatto psicologico di queste due patologie croniche, dovrebbero essere attuati precocemente programmi mirati di *counselling* psicologico e comportamentale in particolare dedicati all'età pediatrica.

## Conclusioni

Sia l'asma che l'obesità sono ad oggi patologie croniche globalmente in aumento. La complessa interazione patogenetica tra le due patologie vede coinvolti fattori genetici, di sviluppo, di funzione polmonare, immunologici e comportamentali. Per l'età pediatrica, è stata recentemente riportata un'aumentata prevalenza di sintomi asmatici in relazione al sovrappeso; in particolare, l'instaurarsi di un eccesso ponderale spesso precede l'insorgenza di sintomi asmatici. I bambini asmatici obesi sembrerebbero avere una ridotta funzionalità respiratoria ed uno scarso controllo della malattia, con conseguente maggior consumo di farmaci e risorse sanitarie. La caratterizzazione clinica e funzionale di questo "nuovo" fenotipo asmatico nel soggetto obeso è tuttavia ancora poco delineata per l'età pediatrica, ma rappresenta un obiettivo fondamentale per identificare terapie personalizzate e mirate al raggiungimento del controllo dei sintomi ed alla prevenzione delle complicanze.

## Bibliografia

- 1 Frey U, Latzin P, Usemann J, et al. Asthma and obesity in children: current evidence and potential systems biology approaches. *Allergy* 2015;70:26-40.
- 2 Chipps BE, Parikh NG, Maharaj SK. Severe asthma in children. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:21.

- 3 Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384:766-81.
- 4 Chen YC, Dong GH, Lin KC, et al. Gender difference of childhood overweight and obesity in predicting the risk of incident



- asthma: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013;14:222-31.
- <sup>5</sup> Vijayakanthi N, Grealley JM, Rastogi D. Pediatric obesity-related asthma: the role of metabolic dysregulation. *Pediatrics* 2016;137(5). pii: e20150812.
- <sup>6</sup> Tantisira KG, Weiss ST. Complex interactions in complex traits: obesity and asthma. *Thorax* 2001;56(Suppl. 2):ii64-ii73.
- <sup>7</sup> Julia V, Macia L, Dombrowicz D. The impact of diet on asthma and allergic diseases. *Nat Rev Immunol* 2015;15:308-22.
- <sup>8</sup> Zhang Z, Lai HJ, Roberg KA, et al. Early childhood weight status in relation to asthma development in high-risk children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1157-62.
- <sup>9</sup> Barros R, Moreira A, Padrão P, et al. Dietary patterns and asthma prevalence, incidence and control. *Clin Exp Allergy* 2015;45:1673-80.
- <sup>10</sup> Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, et al. Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants. *Eur Respir J* 2010;35:1228-34.
- <sup>11</sup> Bender BG, Fuhlbrigge A, Walders N, et al. Overweight, race, and psychological distress in children in the Childhood Asthma Management Program. *Pediatrics* 2007;120:805-13.
- <sup>12</sup> Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1087-93.
- <sup>13</sup> Saraiva SA, Silva AL, Xisto DG, et al. Impact of obesity on airway and lung parenchyma remodeling in experimental chronic allergic asthma. *Respir Physiol Neurobiol* 2011;177:141-8.
- <sup>14</sup> Teixeira VP, Cervilha DA, Cabral LD, et al. Postnatal overnutrition in mice leads to impaired pulmonary mechanics in response to salbutamol. *J Physiol Sci* 2016;66:221-8.
- <sup>15</sup> Leiria LO, Martins MA, Saad MJ. Obesity and asthma: beyond T(H)2 inflammation. *Metabolism* 2015;64:172-81.
- <sup>16</sup> Torday JS, Sun H, Wang L, et al. Leptin mediates the parathyroid hormone-related protein paracrine stimulation of fetal lung maturation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;282:L405-10.
- <sup>17</sup> Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, et al. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:103-9.
- <sup>18</sup> Coghi A, Olivieri F, Melotti G, et al. Asma e obesità: più di un'associazione causale? *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2010;24(02):4-13.
- <sup>19</sup> Han W, Li J, Tang H, et al. Treatment of obese asthma in a mouse model by simvastatin is associated with improving dyslipidemia and decreasing leptin level. *Biochem Biophys Res Commun* 2017;484:396-402.
- <sup>20</sup> Just J, Bourgoin-Heck M, Amat F. Clinical phenotypes in asthma during childhood. *Clin Exp Allergy* 2017;47:848-55.
- <sup>21</sup> Papadopoulos NG, Arakawa H, Carlsen KH, et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012;67:976-97.
- <sup>22</sup> Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
- <sup>23</sup> Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma onset. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1486-93.e2.
- <sup>24</sup> Chen YC, Chih AH, Chen JR, et al. Rapid adiposity growth increases risks of new-onset asthma and airway inflammation in children. *Int J Obes (Lond)* 2017;41:1035-41.
- <sup>25</sup> Scott HA, Wood LG, Gibson PG. Role of obesity in asthma: mechanisms and management strategies. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:53.
- <sup>26</sup> Jensen ME, Gibson PG, Collins CE, et al. Diet-induced weight loss in obese children with asthma: a randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2013;43:775-84.
- <sup>27</sup> van Leeuwen JC, Hoogstrate M, Duiverman EJ, et al. Effects of dietary induced weight loss on exercise-induced bronchoconstriction in overweight and obese children. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:1155-61.





## Impatto del microbioma (polmonare e intestinale) sull'asma

a cura della Commissione

Asma della SIAIP

Maria Elisa Di Cicco<sup>1</sup>

Amelia Licari<sup>2</sup>

Maddalena Leone<sup>3</sup>

Sara Bozzetto<sup>4</sup>

Iolanda Chinellato<sup>5</sup>

Carlo Capristo<sup>6</sup>

Valentina De Vittori<sup>7</sup>

Nadia Severini<sup>8</sup>

Maria Angela Tosca<sup>9</sup>

(coordinatore)

<sup>1</sup> Allergologia Pediatrica, Sezione di Pneumologia e Allergologia Pediatrica, U.O. Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa; <sup>2</sup> Immuno-Allergologia Pediatrica e Malattie dell'Apparato Respiratorio, S.C. Pediatria, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia;

<sup>3</sup> Allergologia Pediatrica, Ospedale Niguarda, Milano; <sup>4</sup> UOSD Pneumologia Pediatrica, Università degli Studi di Padova; <sup>5</sup> S.C. Pediatria, P.O.C. SS. Annunziata, Taranto; <sup>6</sup> Clinica Pediatrica, II

Università degli Studi di Napoli; <sup>7</sup> Servizio di Immunologia ed Allergologia Pediatrica, Policlinico Umberto I, Università Sapienza, Roma; <sup>8</sup> U.O. Pediatria, Università "Magna Graecia", Catanzaro;

<sup>9</sup> UOSD Allergologia, Dipartimento di Scienze Pediatriche, Ist. G. Gaslini, Genova

Parole chiave:

**asma, microbioma intestinale, microbioma polmonare**

Corrispondenza

Maria Angela Tosca

UOSD Allergologia

Dipartimento di Scienze Pediatriche  
Ist. G. Gaslini, Genova

E-mail: mariangelatosca@gaslini.org

### Abstract

L'asma è una delle patologie croniche più diffuse e rappresenta la malattia respiratoria cronica più frequente nell'età pediatrica. Sono sempre più numerosi gli studi volti a individuare delle strategie preventive per ridurre l'incidenza: negli ultimi decenni è stato dimostrato che esiste una "finestra" temporale che si apre già durante la vita intrauterina e nella quale vari fattori ambientali possono interagire con il substrato genetico per favorire l'insorgenza dell'asma e, più in generale, delle malattie allergiche. Negli ultimi anni è stato ampiamente studiato il ruolo del microbioma intestinale dimostrandone la capacità di modulare la risposta immunitaria. Una disbiosi intestinale in epoca precoce, con sbilanciamento della composizione del microbioma a favore di *Escherichia coli* e *Clostridium difficile* e a discapito dei *Bifidobacteria*, può predisporre allo sviluppo delle allergopatie. Più recentemente è stato dimostrato che esiste un microbioma anche a livello delle vie aeree inferiori, la cui composizione può essere influenzata dalle infezioni virali e che, nei soggetti asmatici, è caratterizzata dalla prevalenza del phylum *Proteobacteria*. Non è stato ancora dimostrato se sia possibile ridurre l'insorgenza dell'asma agendo sul microbioma, mentre è necessario tenere a mente la necessità di ridurre l'impiego degli antibiotici per limitare le interferenze sul microbioma, soprattutto nei neonati e nei lattanti.

### Introduzione

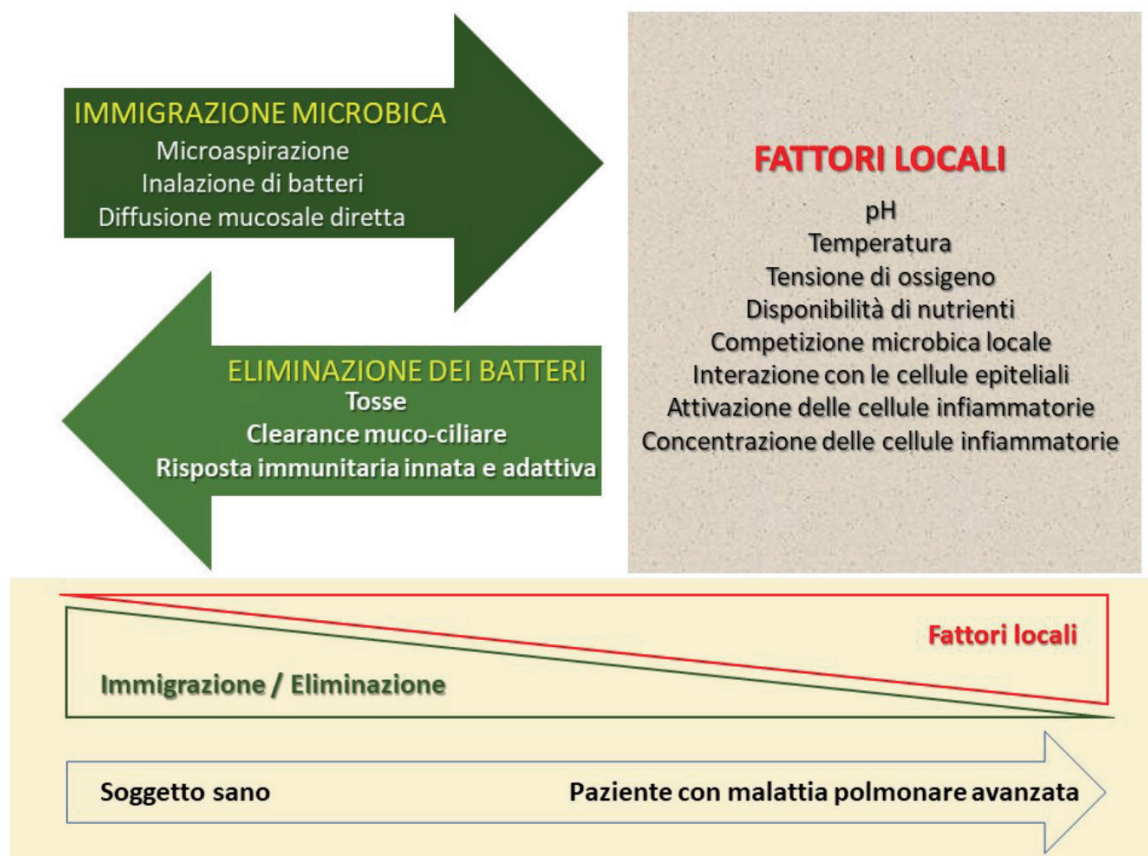
L'asma è una delle patologie croniche più diffuse nel mondo, con un numero di soggetti affetti pari a circa 300 milioni e una prevalenza in continua crescita<sup>1</sup>. Si tratta anche della malattia respiratoria cronica più frequente in età pediatrica, interessando il 10% dei bambini a livello mondiale. In considerazione di ciò, è necessario investire sempre di più nello studio di eventuali strategie preventive da attuare nei primi anni di vita: infatti, nell'ultimo decennio studi di coorte effettuati su bambini seguiti dalla nascita hanno suggerito che l'insorgenza dell'asma e, più in generale, dell'atopia, sia da imputare a fattori che agiscono in uno stadio molto precoce della vita di un individuo. Tra questi, hanno assunto importanza rilevante l'esposizione ad antibiotici durante il periodo perinatale e in gravidanza, il parto cesareo, l'allattamento con latte di formula e la mancanza di contatto da parte della gravida con animali domestici. I meccanismi con cui tali fattori predispongono allo sviluppo dell'asma sono molteplici, ma è sempre maggiore l'interesse rivolto dalla comunità scientifica alle interazioni con il microbioma. Gli studi relativi al microbioma intestinale e al suo ruolo nella patogenesi delle allergopatie sono ormai numerosi per la facilità con cui si possono reperire i campioni biologici da analizzare, ma da alcuni anni si è iniziato a studiare anche il microbioma polmonare, in particolare in seguito al riscontro, mediante le tecniche di sequenziamento di nuova generazione (NGS), della presenza di materiale genetico di origine batterica nelle vie aeree sia dei soggetti sani che dei soggetti asmatici<sup>2</sup>.

## Ruolo del microbioma polmonare

La teoria della sterilità delle vie aeree inferiori in condizioni di benessere rappresenta uno dei dogmi più longevi della Storia della Medicina: tuttavia, con il diffondersi delle tecniche NGS e della loro applicazione in microbiologia, a partire dal 2010 essa è stata superata dal riscontro, nelle vie aeree inferiori dei soggetti sani, di comunità batteriche non rilevabili mediante le classiche tecniche colturali <sup>1</sup>. Le nuove tecniche di sequenziamento applicate alla batteriologia prevedono l'amplificazione e il sequenziamento del gene che codifica per l'*RNA ribosomiale 16S*, ovvero un piccolo tratto di genoma batterico che codifica per la subunità *minore* dei ribosomi, altamente conservato nelle cellule procariote: tale gene viene utilizzato come un codice a barre, la cui analisi mediante database specifici permette l'identificazione delle comunità batteriche descrivendone la composizione tassonomica (in particolare per phyla e generi) <sup>1</sup>. Tali metodiche sono state utilizzate per la prima volta su campioni bronchiali di soggetti sani da Hilty et al., studiando 24 adulti (5 con BPCO, 11 asmatici e 8 controlli) e 20 bambini (13 con asma grave e 7 controlli), tutti clinicamente stabili <sup>2</sup>. In tutti i soggetti sono stati eseguiti tamponi nasali e faringei, mentre in 23 soggetti è stata eseguita anche la broncoscopia con brushing bronchiale e/o BAL: i risultati dimostrano che nelle vie aeree dei soggetti sani sono presenti, anche se in quantità modesta, germi appartenenti al phylum *Bacteroidetes* e, in particolare, al genere *Prevotella*, ovvero germi Gram negativi anaerobi, che fanno parte della normale flora orale e vaginale e che si riescono a dimostrare con difficoltà mediante esame colturale. Nei soggetti con asma e BPCO, invece, il phylum prevalente è quello dei *Proteobacteria*, di cui fanno parte i generi *Haemophilus*, *Moraxella* e *Neisseria*. Per la prima volta veniva, quindi, dimostrato che l'albero bronchiale dei soggetti sani possiede una propria flora batterica: studi successivi hanno confermato tale ipotesi, chiarendo che nei soggetti sani è molto rappresentato anche il phylum *Firmicutes* (soprattutto il genere *Veillonella*, ma anche *Streptococcus*) <sup>3</sup> e dimostrando che il microbioma polmonare risulta del tutto analogo al microbioma delle vie aeree superiori, che rappresenterebbero, quindi, la fonte principale della colonizzazione delle vie aeree inferiori <sup>3</sup>. Uno studio recente, inoltre, ha dimostrato che il microbioma dell'orofaringe è sovrapponibile a quello rilevabile nel lobo polmonare superiore

destro, mentre si discosta da quello degli altri lobi <sup>4</sup>: ciò si spiega considerando che tale lobo è, per motivi anatomici, il più soggetto alle microaspirazioni, fenomeno molto comune anche nei soggetti sani in forma subclinica. È ragionevole supporre, quindi, che i batteri giungano alle vie aeree inferiori tramite microaspirazioni ripetute di secrezioni dell'orofaringe e, solo in misura minore, per diffusione diretta tramite la mucosa o per inalazione. Eventuali bias legati al passaggio del broncoscopio attraverso le alte vie aeree, invece, sono stati esclusi dimostrando che il rischio di contaminazione non è significativo <sup>4</sup>. Cosa accade una volta che i batteri dell'orofaringe raggiungono le vie aeree inferiori? Il gruppo di Dickson ha elaborato un modello secondo il quale la composizione del microbioma polmonare sarebbe determinato da: 1) immigrazione di germi provenienti dalle vie aeree superiori; 2) eliminazione dei batteri tramite clearance muco-ciliare, tosse e difese dell'ospite; 3) tasso di replicazione batterica legato alle condizioni locali, quali pH, disponibilità di nutrienti, tensione di ossigeno, presenza di cellule immunitarie <sup>5</sup>. Nel soggetto sano i fattori locali rendono l'ambiente polmonare inospitale, per cui la carica batterica e i tassi di replicazione sono ridotti, mentre in caso di patologia respiratoria, le condizioni locali diventano determinanti, modificandosi al punto da creare nicchie che possono favorire la replicazione batterica fino a giungere, nelle patologie più gravi e negli stadi più avanzati, a colonizzazioni croniche spesso difficili da eradicare <sup>5</sup> (Fig. 1).

Il ruolo del microbioma polmonare nella patogenesi, nelle esacerbazioni e, più in generale, nella storia naturale delle malattie respiratorie non è ancora chiaro, ma esistono alcune evidenze di un suo ruolo nel mantenimento dell'omeostasi della risposta immunitaria, per cui è logico aspettarsi che una disbiosi possa facilitare l'insorgenza di malattia, così come è verosimile che allo stesso tempo la risposta immunitaria sia in grado di influenzare la composizione del microbioma polmonare <sup>6</sup>. Inoltre, è stato ampiamente dimostrato che l'esposizione continua e diversificata a batteri in epoca infantile è in grado di ridurre il successivo sviluppo di asma e atopia ed è verosimile che tale meccanismo si realizzi anche attraverso le vie aeree, che rappresentano la superficie più ampia del corpo umano ad essere esposta al mondo esterno. Di recente è stato anche dimostrato su modelli murini che esiste uno stretto rapporto tra microbioma polmonare e intestinale: l'asse



**Figura 1.** Fattori determinanti la composizione del microbioma polmonare (da Dickson et al., 2014 <sup>5</sup>, mod.).

*intestino-polmone* prevede una continua comunicazione per via ematica tra i due distretti che, in tal modo, sarebbero in grado di modulare a vicenda la risposta immunitaria locale e la composizione del rispettivo microbioma.

Per quanto riguarda l'asma, già nel lavoro di Hilty et al. <sup>2</sup> veniva suggerito che negli asmatici la netta prevalenza del phylum *Proteobacteria* potrebbe avere un qualche ruolo nella genesi e nel mantenimento dell'infiammazione cronica delle vie aeree. Nel 2007, eseguendo l'esame colturale sull'aspirato faringeo di 321 neonati sani a rischio per asma in quanto figli di madri asmatiche, seguiti nel tempo (coorte del COP-SAC study) <sup>7</sup>, il 21% dei neonati è risultato positivo per *Moraxella catharralis*, *Haemophilus influenzae* (ovvero membri del phylum *Proteobacteria*) o *Streptococcus pneumoniae*, da soli o in combinazione, e tale positi-

vità si associava ad un aumentato rischio di wheezing episodico o asma all'età di 5 anni. Nel 2015, poi, è stato pubblicato il primo studio volto a caratterizzare il microbioma nasofaringeo nel primo anno di vita: in particolare, sono stati analizzati campioni di aspirato nasofaringeo raccolti più volte, sia in benessere che durante un'infezione acuta, in 234 bambini ad elevato rischio di asma/allergia seguiti dalla nascita (coorte del *Childhood Asthma Study*). Lo studio rivela che il microbioma nasofaringeo nel primo anno di vita è caratterizzato dai phyla *Proteobacteria*, *Firmicutes* e *Actinobacteria* e da sei generi, ovvero *Haemophilus*, *Streptococcus* e *Moraxella* (più comuni durante le infezioni) e *Staphylococcus*, *Alloiococcus* e *Corynebacterium* (più comuni in benessere). Il follow-up ha dimostrato che la comparsa dello *Streptococcus* entro i 2 mesi di vita è più comune nei bambini che svilupperanno una sensi-

bilizzazione ad aeroallergeni ed è un forte predittore di asma all'età di 5 anni <sup>8</sup>.

Un ulteriore studio sul microbioma nasofaringeo di 33 lattanti sani e 99 lattanti visitati durante un'infezione respiratoria e sottoposti anche alla ricerca del VRS <sup>9</sup>, ha messo in evidenza che in corso di infezione da VRS si verifica un netto incremento dei *Proteobacteria* (*Moraxella* e *Haemophilus*), ma anche dei generi *Streptococcus* e *Corynebacterium*: gli Autori di questo studio concludono che il noto aumento del rischio di asma dopo un'infezione da VRS potrebbe essere legato alle alterazioni che il virus induce nel microbioma.

Le evidenze emerse fino ad oggi suggeriscono, quindi, che lo sbilanciamento del microbioma respiratorio nei primi anni di vita verso il phylum *Proteobacteria* e il genere *Streptococcus* potrebbe avere un ruolo nella patogenesi dell'asma, sia per i suoi effetti diretti sulla risposta immunitaria che per quelli indiretti legati alle interazioni con i virus.

Al di là della patogenesi, è verosimile che il microbioma polmonare possa anche influenzare l'andamento clinico della malattia: molti studi hanno confermato negli asmatici (sia in trattamento con steroidi inalatori che con il solo broncodilatatore) la prevalenza dei *Proteobacteria* insieme a una maggiore diversità della composizione batterica rispetto ai soggetti sani <sup>10</sup>. Inoltre, Huang et al. hanno dimostrato, su campioni di brushing protetto prelevati da 65 adulti con asma lieve con controllo sub-ottimale, che la prevalenza di *Proteobacteria* e la diversità della composizione batterica correlano con l'iperreattività bronchiale. Nello stesso studio, in 16 pazienti la somministrazione di claritromicina ha permesso di ridurre significativamente l'iperreattività bronchiale nei soggetti con elevata diversità batterica. Ciò fa supporre che l'effetto benefico dei macrolidi in alcuni asmatici non sia dovuto esclusivamente al loro tipico effetto antinfiammatorio, bensì anche all'effetto antibiotico sul microbioma polmonare <sup>11</sup>.

Ad oggi, invece, non sono ancora disponibili evidenze relative alle alterazioni del microbioma polmonare durante gli accessi d'asma. Tuttavia, è stato proposto un modello, denominato "ciclo disbiosi - infiammazione", secondo il quale esiste un rapporto bidirezionale tra microbioma polmonare e risposta immunitaria, per il quale ogni trigger infiammatorio (ad es. le infezioni virali) darebbe vita a una cascata di eventi nell'ambito della risposta immunitaria in grado di alterare le condizioni di crescita microbica favorendo la crescita

di alcuni batteri, provocando ulteriore infiammazione e dando vita a un circolo vizioso che scatenerrebbe l'esacerbazione. Durante le crisi quindi, non si verificherebbe un'infezione da parte di un batterio emergente nell'ambito del microbioma, ma una disbiosi con alterazione dei tre fattori che regolano il microbioma precedentemente illustrati. Ciò spiegherebbe perché le infezioni batteriche acute rispondono prontamente agli antibiotici, mentre lo stesso non avviene nel caso delle crisi d'asma <sup>5</sup>.

Ulteriori studi saranno necessari per definire l'impatto degli antibiotici sul microbioma polmonare, dal momento che, se, come detto, da un lato alcuni studi dimostrano un certo effetto benefico dei macrolidi <sup>11</sup>, altri dimostrano un ruolo patogenetico degli antibiotici nell'asma infantile. Gli antibiotici potrebbero, infatti, alterare il microbioma interferendo nella sua azione immunomodulante: i medici dovrebbero essere consapevoli di questi potenziali rischi, prescrivendo tali farmaci solo se necessari, soprattutto nel caso di neonati e lattanti. Inoltre, non è stato ancora chiarito se sia possibile intervenire sul microbioma polmonare mediante la dieta oppure con probiotici e prebiotici <sup>12</sup>.

Un altro punto che dovrà essere chiarito è relativo al fatto che le tecniche NGS non stabiliscono se i genomi batterici rilevati appartengano o meno a batteri vivi: tuttavia, anche se si trattasse di genomi appartenenti a germi non più presenti nelle vie aeree, ciò non riduce l'importanza della determinazione di tutti i genomi batterici rilevabili in questo distretto, con lo scopo di interpretare gli effetti del loro passaggio.

## Ruolo del microbioma intestinale

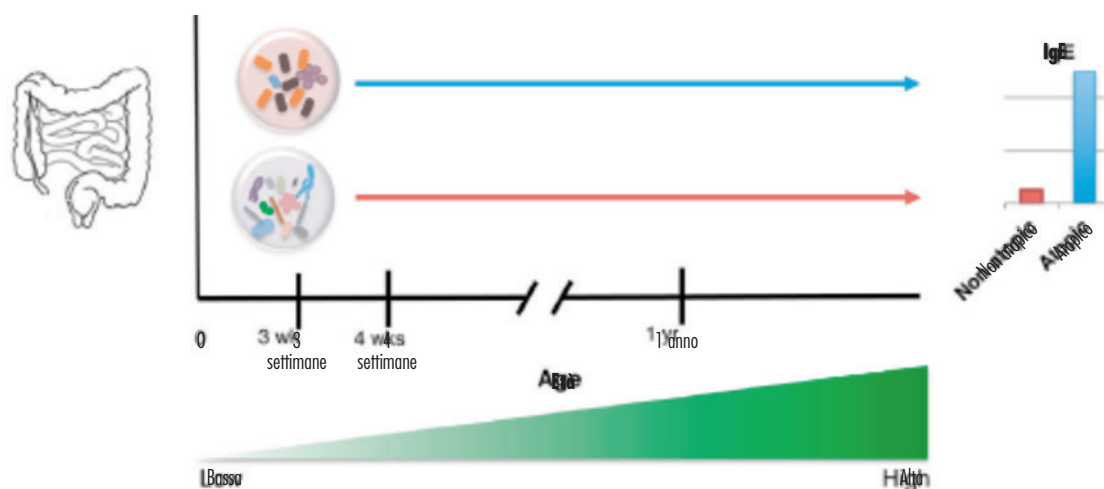
Mentre il ruolo delle infezioni respiratorie è già da tempo al centro degli studi sull'asma, un numero sempre maggiore di studi epidemiologici e di microbiologia supportano l'ipotesi che la genesi delle malattie allergiche possa risiedere almeno in parte nelle comunità di microbi presenti nel tratto gastrointestinale e alle loro modificazioni legate a fattori quali la precoce esposizione agli antibiotici <sup>13</sup>, il parto cesareo <sup>14</sup>, l'utilizzo del latte di formula, l'esposizione materna ad un ambiente agricolo e l'uso di prebiotici <sup>15</sup>, il consumo materno di antibiotici durante la gravidanza. Questi fattori di rischio hanno la capacità di influenzare la

composizione del microbioma, come è stato chiaramente dimostrato per la somministrazione di antibiotici, che riducono rapidamente la diversità del microbioma intestinale, e per l'utilizzo del latte di formula, che altera le popolazioni dei *Bifidobacteria* commensali nell'intestino del lattante <sup>16</sup>. I fattori di rischio identificati si concentrano nel periodo prenatale e postnatale, suggerendo che lo sviluppo di asma allergico possa essere legato, almeno in parte, alle alterazioni del microbioma nei primi mesi di vita, considerati critici per lo sviluppo microbiologico ed immunologico. A supporto di questa ipotesi, uno studio ha dimostrato che neonati di 3 settimane di vita che avevano una carica sufficientemente alta di *Clostridium difficile* ed un elevato rapporto tra *Clostridium difficile* e *Bifidobacteria*, possedevano un rischio maggiore di sviluppare atopia <sup>17</sup>. In un altro studio, lattanti con un'elevata carica fecale di *Escherichia coli*, sviluppavano eczema associato ad aumento delle IgE (Fig. 2).

Per capire in che modo questi fattori di rischio sono correlati allo sviluppo della malattia, è necessario considerare lo sviluppo del microbioma nella prima infanzia. Il momento della nascita sembra avere una forte influenza sul microbioma del neonato: i bambini nati con parto spontaneo vengono colonizzati in vari di-

stretti (cute, bocca, intestino) da un microbioma ricco di *Staphylococcus* e *Lactobacillus spp.*, flora che è molto simile a quella rilevabile nel tratto vaginale della madre. In confronto, i bambini nati con il parto cesareo, che hanno un rischio significativamente più elevato di sviluppare malattie allergiche, hanno un microbioma ricco di *Staphylococcus* e *Streptococcus spp.* ed in generale più simile a quello che si riscontra sulla cute della madre. Lo sviluppo del microbioma intestinale segue la regola della successione primaria, secondo una serie di eventi che avviene durante la colonizzazione di un ambiente precedentemente sterile. Le specie pioniere, cioè quelle che inizialmente colonizzano il tratto intestinale, definiscono le condizioni dell'ecosistema e stabiliscono il tipo di microrganismi che colonizzeranno in seguito. Questo processo aumenta la possibilità che una iniziale colonizzazione microbica aberrante nell'intestino, come descritto da Penders et al. <sup>18</sup> possa portare ad una disbiosi, con carenza di specie commensali necessarie per lo sviluppo fisiologico e il mantenimento del sistema immunitario.

Una conferma di questa ipotesi deriva da uno studio eseguito su topi, colonizzati alla nascita con un cocktail di 46 specie di *Clostridium* IV e XIV formanti spore <sup>19</sup>: nel topo adulto è stata, infatti, dimostrata una



**Figura 2.** Neonati con disbiosi del microbioma intestinale, ricco di *Escherichia coli* o *Clostridium difficile*, hanno un rischio significativamente più elevato di sviluppo di atopia negli anni successivi, tipicamente caratterizzato da elevati livelli sierici di IgE.



significativa riduzione della concentrazione delle IgE circolanti, mentre la somministrazione dello stesso cocktail di batteri negli animali adulti non portava allo stesso risultato. Inoltre, i linfociti T CD4+ che esprimono cellule Treg, rappresentano un importante sottogruppo di cellule T helper in relazione all'asma allergico, per la loro capacità di mitigare la risposta immunitaria adattativa pro-infiammatoria con la produzione di IL-10. Oltre a dimostrare la riduzione della risposta IgE, *Atarashi et al.* dimostrarono che la supplementazione nel topo con *Clostridium IV* and *XIV* promuoveva la proliferazione dei Treg nel colon e riduceva la concentrazione di IL-4 nelle vie aeree in risposta al challenge con ovalbumina <sup>19</sup>. Questi risultati sul modello animale indicano che un'appropriate colonizzazione microbica gastrointestinale nelle prime fasi della vita può indurre immunotolleranza.

I linfociti Treg prodotti in periferia (non a livello del timo) sono noti come Treg indotti (iTreg) e sono principalmente stimolati nei linfonodi mesenterici, nelle placche di Peyer e nella LP del piccolo e del grande intestino: i topi con livelli insufficienti di iTreg sviluppano spontaneamente patologie di tipo Th2, caratterizzate da un'elevata percentuale di linfociti T CD4+ che producono citochine infiammatorie come IL-4, IL-13 ed

IL-5 nei linfonodi mesenterici, IL-4 nella LP del grande intestino ed IL-13 e IL-5 nella LP del piccolo intestino.

Altri studi hanno mostrato che l'esposizione batterica materna ad un ambiente agricolo in gravidanza può essere associato ad un aumento del numero e dell'efficienza dei linfociti Treg così come ad un alterato profilo di citochine nel sangue del cordone ombelicale e ad una riduzione dello sviluppo di asma nella prole <sup>15</sup>. I miglioramenti delle metodiche di sequenziamento del DNA negli ultimi anni hanno reso più semplice l'analisi del microbioma negli esseri umani, permettendo di confermare la presenza di una "finestra critica" in cui le alterazioni del microbioma possono essere associate allo sviluppo di allergia <sup>20</sup>.

In conclusione, la dimostrazione che la presenza di specifici stimoli batterici sia fondamentale per la proliferazione del sottogruppo di linfociti T helper che esprimono cellule Treg, sottolinea che la mancata colonizzazione del tratto gastrointestinale da parte di questi batteri rappresenta almeno una delle possibili cause dello sviluppo di malattie allergiche. Pertanto gli interventi volti a correggere la disbiosi o a promuovere un'adeguata colonizzazione nel periodo neonatale potrebbero rivelarsi altamente efficaci nel prevenire le malattie allergiche dell'infanzia.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Sullivan A, Hunt E, MacSharry J, et al. The microbiome and the pathophysiology of asthma. *Respir Res* 2016;17:163.
- <sup>2</sup> Hilty M, Burke C, Pedro H, et al. Disordered microbial communities in asthmatic airways. *PLoS One* 2010;5:e8578.
- <sup>3</sup> Dickson RP, Erb-Downward JR, Freeman CM, et al. Spatial variation in the healthy human lung microbiome and the adapted island model of lung biogeography. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12: 821-30.
- <sup>4</sup> Dickson RP, Erb-Downward JR, Freeman CM, et al. Bacterial topography of the healthy human lower respiratory tract. *MBio* 2017;8(1).
- <sup>5</sup> Dickson RP, Martinez FJ, Huffnagle GB. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. *Lancet* 2014; 384:691-702.
- <sup>6</sup> Man WH, de Steenhuisen Piters WA, Bogaert D. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Nat Rev Microbiol* 2017;15:259-70.
- <sup>7</sup> Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med* 2007;357:1487-95.
- <sup>8</sup> Teo SM, Mok D, Pham K, et al. The infant nasopharyngeal microbiome impacts severity of lower respiratory infection and risk of asthma development. *Cell Host Microbe* 2015;17:704-15.

- <sup>9</sup> Rosas-Salazar C, Shilts MH, Tovchigrechko A, et al. Nasopharyngeal microbiome in respiratory syncytial virus resembles profile associated with increased childhood asthma risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:1180-3.
- <sup>10</sup> Marri PR, Stern DA, Wright AL, et al. Asthma-associated differences in microbial composition of induced sputum. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:346-52.
- <sup>11</sup> Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute's Asthma Clinical Research Network. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:372-81.
- <sup>12</sup> Ozturk AB, Turturice BA, Perkins DL, et al. The potential for emerging microbiome mediated therapeutics in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:62.
- <sup>13</sup> Johnson CC, Ownby DR, Alford SH, et al. Antibiotic exposure in early infancy and risk for childhood atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1218-24.
- <sup>14</sup> Renz-Polster H, David MR, Buist AS, et al. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1466-72.
- <sup>15</sup> Gray LE, O'Hely M, Ranganathan S, et al. The maternal diet, gut bacteria, and bacterial metabolites during pregnancy influence offspring asthma. *Front Immunol* 2017;8:365.



- <sup>16</sup> Balmer SE, Wharton BA. Diet and faecal flora in the newborn: breast milk and infant formula. *Arch Dis Child* 1989;64:1672-7.
- <sup>17</sup> Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, et al. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:129-34.
- <sup>18</sup> Penders J, Stobberingh EE, Thijs C, et al. Molecular fingerprinting of the intestinal microbiota of infants in whom atopic eczema was or was not developing. *Clin Exp Allergy* 2006;36:1602-8.
- <sup>19</sup> Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science* 2011;331:337-41.
- <sup>20</sup> Stiemsma LT, Turvey SE. Asthma and the microbiome: defining the critical window in early life. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2017;13:3.



## L'allergene nascosto

Mattia Giovannini<sup>1, 2</sup>

Simona Barni<sup>2</sup>

Francesca Mori<sup>2</sup>

Giulia Liccioli<sup>1, 2</sup>

Elio Novembre<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Scuola di Specializzazione in Pediatria, Università degli Studi di Firenze; <sup>2</sup> SODc Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliero Universitaria Anna Meyer, Università degli Studi di Firenze

**Parole chiave:** ***allergene nascosto, contaminazione, etichettatura, gestione, allergia alimentare***

### Abstract

La dieta di esclusione per l'alimento causa di reazione riveste un ruolo fondamentale nella gestione dell'allergia alimentare, ma questa può essere resa vana in caso di esposizione accidentale ad un allergene nascosto provocando ansia e decadimento della qualità di vita individuale e di tutto il nucleo familiare. A sua volta questa ansia può portare anche all'adozione di diete improprie, monotone e potenzialmente carenti da un punto di vista nutrizionale. Lo scopo di questa review è quello di fornire al pediatra allergologo una panoramica sistematica a proposito della sfida gestionale rappresentata dall'evitamento dell'allergene nascosto, prendendo in considerazione le possibili vie di introduzione di questi potenziali allergeni con i principali esempi provenienti dalla letteratura, le tematiche del labelling e dell'etichettatura cautelativa comprensive di estremi legislativi, la distinzione fra forme di contaminazione diretta o crociata.

Tutti questi elementi possono essere molto utili per guidare la scelta del medico in base al profilo di rischio del singolo paziente nell'ottica di effettuare una gestione attenta ed equilibrata della dieta nel bambino con allergia alimentare.

Nella gestione della allergia alimentare un ruolo fondamentale riveste la dieta di esclusione per l'alimento causa di reazione.

Anche se effettuata in modo attento, però, la dieta di esclusione può veder vanificati i suoi effetti a seguito di un'esposizione accidentale all'allergene, con possibili sintomi anche gravi e conseguente ansia e decadimento della qualità di vita individuale e di tutto il nucleo familiare <sup>1</sup>.

Un allergene alimentare può infatti essere assunto in modo accidentale perché "nascosto" all'interno di una determinata fonte alimentare o anche perché presente come inalante in ambienti outdoor e indoor (domestici o non domestici) o in prodotti per infusione.

L'identificazione di un allergene nascosto è il più importante challenge diagnostico per l'allergologo e ciò ancor più in considerazione del fatto che, con tutta probabilità, molti casi di cosiddetta anafilassi idiopatica sono dovuti proprio ad allergeni non identificati perché nascosti.

### Ingestione di alimenti nascosti

L'ingestione di allergeni alimentari nascosti si può verificare principalmente durante l'assunzione di prodotti in commercio come conseguenza di un'etichettatura incompleta e/o errata o, infine, in ragione dell'intervenuta adulterazione dei prodotti alimentari.

Gli alimenti nascosti possono essere individuati con l'uso di tecniche laboratoristiche di biologia molecolare quali, ad esempio, l'Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) che ha come target una specifica proteina e la Polymerase Chain Reaction (PCR) che ha come target uno specifico acido nucleico <sup>2</sup>. Una

### Corrispondenza

Elio Novembre

Università degli Studi di Firenze  
E-mail: elio.novembre@meyer.it

recente tecnica molto affidabile è rappresentata, poi, dalla spettrometria di massa.

La probabilità di assunzione di alimenti nascosti è favorita dal progressivo aumento del consumo di prodotti commerciali che non possono essere controllati nelle varie fasi di preparazione, nei quali, pertanto, le possibilità di contaminazione sono maggiori. Dato che il contenuto dei prodotti in commercio è descritto nelle etichette, un'attenta lettura di queste ultime risulta fondamentale per evitare la assunzione di allergeni nascosti.

## Etichettatura alimentare

Per etichettatura s'intende *"l'insieme delle menzioni, delle indicazioni, dei marchi di fabbrica o di commercio, delle immagini o dei simboli che si riferiscono al prodotto alimentare e che figurano direttamente sull'imballaggio o su un'etichetta appostavi o sul dispositivo di chiusura o su cartelli, anelli, fascette legati al prodotto medesimo, o, in mancanza, sui documenti di accompagnamento dei prodotti alimentari"*. (D. Lgs. N. 109/1992).

Nel novembre del 2003 è stata adottata a livello comunitario la Direttiva 2003/89/CE in materia di etichettatura e presentazione dei prodotti alimentari, la quale elenca gli alimenti ritenuti *"all'origine di allergie o intolleranze alimentari nei consumatori"* introduce l'obbligo di menzionarli chiaramente in etichetta, salvo il caso in cui non sia presente un diretto riferimento all'allergene nella denominazione di vendita del prodotto (ad esempio "gelato alla nocciola").

Tale direttiva è stata gradualmente recepita a livello nazionale con il D. Lgs. N. 114 del 8 febbraio 2006 e con il D. Lgs. N. 178 del 27 settembre 2007 che hanno modificato i contenuti della legge quadro in materia di etichettatura ovvero del sopra citato D. Lgs. N. 109/92. L'ultima revisione ufficiale a livello europeo dell'elenco degli alimenti *"in grado di provocare effetti indesiderati in persone sensibili"* e dei quali, dunque, è necessaria la menzione in etichetta, risale al novembre del 2007 ed è contenuta nella Direttiva 2007/68/CE (Tab. I), nel cui campo d'azione rientrano, salva specifica eccezione, anche gli alimenti derivati da quelli indicati.

Questa lista è soggetta a continua revisione operata, da parte dell'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA), sulla base dei risultati disponibili in letteratura scientifica a proposito della ricerca sugli alimenti.

Un ulteriore chiarimento quanto alle informazioni che necessariamente devono essere indicate in etichetta, è stato fornito dal Reg. UE n. 1169/2011, il quale, infatti, è intervenuto stabilendo una dimensione minima dei caratteri, assicurando una maggiore leggibilità degli stessi, prevedendo l'obbligo di ripetere la denominazione della sostanza ogni qual volta questa sia contenuta in più ingredienti dell'alimento nonché quello di indicare l'alimento in maniera chiaramente distinta a livello grafico rispetto agli altri ingredienti. Tale regolamento ha, poi, introdotto anche l'obbligo di fornire informazioni a proposito delle suddette sostanze con riferimento anche agli alimenti non preconfezionati.

La lettura delle etichette alimentari è, dunque, un'attività importante per la strategia di evitamento nella gestione delle allergie alimentari, anche se occorre tener presente che non è possibile escludere completamente la presenza di un allergene in un determinato prodotto esclusivamente in base alla mancata menzione dello stesso in etichetta.

Nonostante, infatti, vi sia un obbligo di dichiarazione in etichetta degli ingredienti che possono causare allergie, un obbligo analogo non è stato introdotto con riguardo al possibile contatto involontario del prodotto con allergeni.

## Etichettatura cautelativa

Le aziende produttrici non sono obbligate per legge ad inserire indicazioni precauzionali relativamente alla eventualità di un contatto del prodotto con allergeni ma possono liberamente scegliere di fornire tali informazioni.

Formule spesso impiegate a tal fine e che possono rinvenirsi su molti prodotti alimentari in commercio sono *"può contenere..."*, *"può contenere tracce di..."*, *"prodotto in uno stabilimento che produce anche..."*. Tale ultima espressione viene, ad esempio, impiegata nel caso in cui il produttore intenda mettere in guardia il consumatore, potenziale allergico, dalla possibile contaminazione del prodotto a causa della lavorazione, all'interno del medesimo stabilimento di produzione, di altri alimenti che contengono quell'ingrediente. Si-

**Tabella 1.** Ultima revisione ufficiale dell'elenco degli alimenti "in grado di provocare effetti indesiderati in persone sensibili" Direttiva 2007/68/CE di novembre 2007.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cereali contenenti glutine</b> (cioè grano, segale, orzo, avena, farro, kamut o i loro ceppi ibridati) e prodotti derivati, tranne:<br>a) sciroppi di glucosio a base di grano, incluso destrosio*<br>b) maltodestrine a base di grano*<br>c) sciroppi di glucosio a base d'orzo<br>d) cereali utilizzati per la fabbricazione di distillati o di alcol etilico di origine agricola per liquori ed altre bevande alcoliche                                                                                                                                                                  |
| <b>Crostacei e prodotti a base di crostacei</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Uova e prodotti a base di uova</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Pesce e prodotti a base di pesce, tranne:</b><br>a) gelatina di pesce utilizzata come supporto per preparati di vitamine o carotenoidi<br>b) gelatina o colla di pesce utilizzata come chiarificante nella birra e nel vino                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Arachidi e prodotti a base di arachidi</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Soia e prodotti a base di soia, tranne:</b><br>a) olio e grasso di soia raffinato*<br>b) tocoferoli misti naturali (E306), tocoferolo D-alfa naturale, tocoferolo acetato D-alfa naturale, tocoferolo succinato D-alfa naturale a base di soia<br>c) oli vegetali derivati da fitosteroli e fitosteroli esteri a base di soia<br>d) estere di stanolo vegetale prodotto da steroli di olio vegetale a base di soia                                                                                                                                                                          |
| <b>Latte e prodotti a base di latte (incluso lattosio), tranne:</b><br>a) siero di latte utilizzato per la fabbricazione di distillati o di alcol etilico di origine agricola per liquori ed altre bevande alcoliche<br>b) lattitolo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Frutta a guscio</b> , cioè mandorle ( <i>Amygdalus communis</i> L.), nocciole ( <i>Corylus avellana</i> ), noci comuni ( <i>Juglans regia</i> ), noci di anacardi ( <i>Anacardium occidentale</i> ), noci di pecan ( <i>Carya illinoensis</i> Wengen. K. Koch), noci del Brasile ( <i>Bertholletia excelsa</i> ), pistacchi ( <i>Pistacia vera</i> ), noci del Queensland ( <i>Macadamia ternifolia</i> ) e prodotti derivati**, tranne:<br>a) frutta a guscio utilizzata per la fabbricazione di distillati o di alcol etilico di origine agricola per liquori ed altre bevande alcoliche* |
| <b>Sedano e prodotti a base di sedano</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Senape e prodotti a base di senape</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Semi di sesamo e prodotti a base di semi di sesamo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Anidride solforosa e solfiti</b> in concentrazioni superiori a 10 mg/kg o 10 mg/l espressi come SO <sub>2</sub> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Lupini e prodotti a base di lupini</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Molluschi e prodotti a base di molluschi</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

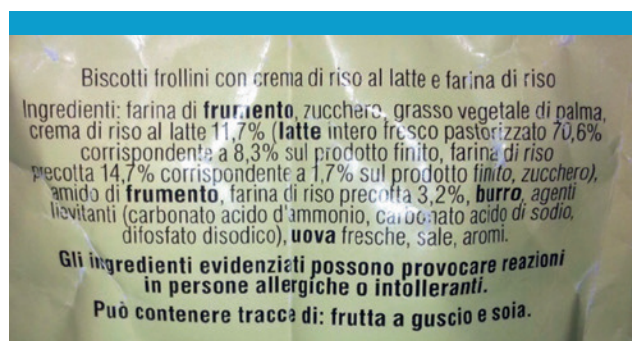
\* E prodotti derivati, purché il processo subito non aumenti il livello di allergenicità valutato dall'EFSA per il prodotto di base dal quale sono derivati.

\*\* In questo elenco di frutta a guscio non compare il pinolo, che pure può essere responsabile di reazioni gravi <sup>3</sup>.

tuazione, quest'ultima, che chiaramente non consente di escludere in modo assoluto la presenza di contaminazioni dovute a particelle residue negli stabilimenti condivisi o adiacenti, esistendo quindi una ragionevole possibilità di contaminazione da parte di quell'ingrediente. L'impiego di segnalazioni precauzionali di questo genere, dirette, in sostanza, a mettere al sicuro il produttore da eventuali lamentele o richieste risarcitorie, è aumentato sia in Europa che negli USA. In un recente studio francese su cibi processati, ad esempio, è stato rilevato l'impiego di etichettatura cautelativa nel 39% dei 17039 prodotti esaminati <sup>4</sup>.

Il ricorso a tale tipologia di etichette, peraltro, ha la conseguenza di addossare sul consumatore l'onere di una lettura attenta e dettagliata della etichetta dei singoli prodotti, riversando integralmente sullo stesso l'eventuale responsabilità in caso di reazione allergica (Fig. 1).

Inoltre all'interno della lista degli ingredienti si trovano spesso diciture fuorvianti rispetto alla presenza di un allergene, in quanto non idonee ad evidenziare la presenza dello stesso in modo esplicito o correlate ad un allergene diverso rispetto a quello al quale il consumatore è allergico.



**Figura 1.** Esempio di etichettatura cautelativa.

### Aromi

Altra problematica nella consultazione delle etichette è data dall'impiego della dicitura "aromi".

Con tale dicitura si intende fare riferimento a sostanze chimiche che possono essere ottenute per sintesi oppure dalla estrazione di prodotti naturali ed in particolare da piante aromatiche. Si tratta comunque di un gruppo molto vasto ed eterogeneo di sostanze con caratteristiche anche molto diverse tra loro; quelle conosciute sono alcune migliaia, tra le quali, ad esempio, risultano molto conosciute quelle estratte dal rosmarino, il prezzemolo, il finocchio, l'anice, la salvia, ecc.

In considerazione del largo impiego delle sostanze aromatizzanti, l'Unione Europea ha affidato all'EFSA il compito di una valutazione della loro sicurezza sulla base delle informazioni scientifiche disponibili. Il lavoro svolto ha consentito di valutare positivamente e quindi ritenere "accettabili" oltre 2000 sostanze aromatizzanti che sono state indicate nel Reg. UE n. 872/2012.

In ogni caso, sulle etichette degli alimenti viene spesso indicata la presenza o meno di aromi naturali e/o di sintesi. Pur trattandosi di una informazione molto importante, appare praticamente impossibile verificare la veridicità della etichetta in quanto non esistono metodi di controllo in grado di individuare con precisione la presenza e la concentrazione delle singole sostanze.

### Istruzioni per la lettura delle etichette alimentari

La lettura delle etichette alimentari risulta quindi una pratica fondamentale nella gestione delle allergie alimentari e, pertanto, deve essere insegnata ai genitori

e, alla giusta età, ai piccoli pazienti con allergia alimentare.

A tal fine, il pediatra può fornire ai genitori ed anche ai bambini più grandi alcuni consigli concreti per cercare di assicurare una lettura utile ed efficace<sup>5</sup> (Tab. II).

Il problema principale presentato dalle indicazioni precauzionali sulle etichette degli alimenti può essere individuato nella mancanza di definizione delle dosi soglia degli allergeni alimentari al di sopra delle quali si può verificare una reazione, in modo tale che, in base alle stesse, possano essere sviluppate direttive di azione.

La mancata standardizzazione e la grande eterogeneità delle indicazioni precauzionali ha determinato fra i pazienti una difficoltà di comprensione con conseguente perdita di credibilità nei confronti di tale strumento. Tale situazione ha determinato importanti risvolti negativi comportando una bassa percezione del controllo, la riduzione dell'osservanza delle strategie di evitamento, una complessiva riduzione della qualità della vita nonché una tendenza da parte dei consumatori ad ignorare le indicazioni precauzionali<sup>7</sup>. In letteratura scientifica è stato, poi, rilevato come anche ad una pregressa reazione grave (anafilassi) non si associ necessariamente un'aumentata aderenza alle indicazioni precauzionali<sup>8</sup>.

Un tentativo di sviluppare un approccio razionale per guidare i produttori nella direzione di una corretta etichettatura è stato effettuato da un gruppo australiano nello studio Voluntary Incidental Trace Allergen Labelling (VITAL 2.0), nel quale, infatti, gli autori hanno stabilito dosi di riferimento per 11 alimenti comunemente allergenici, attraverso lo studio di un modello statistico dose-distribuzione delle soglie di reazioni combinando i dati di pazienti inclusi in oltre 55 studi relativi a test di scatenamento con alimenti. Sulla base dei dati ottenuti è stata quindi proposta l'identificazione del limite oltre il quale è necessaria l'indicazione precauzionale in etichetta<sup>9</sup>. Una valutazione probabilistica del rischio di reazione basata su dati quantitativi assoluti come quella svolta nel richiamato studio, può rappresentare un approccio scientifico idoneo al fine di affrontare una problematica complessa come quella della etichettatura – anche se ulteriori studi sul punto appaiono, in ogni caso, auspicabili.

Appare comunque necessario considerare come, nell'era della medicina di precisione, ogni paziente, con le sue caratteristiche individuali e la sua storia clinica, abbia necessità diverse di evitamento dell'allergene alimentare fonte di reazione.

**Tabella II.** Consigli per una lettura utile ed efficace delle etichette.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Non comprare un prodotto alimentare confezionato privo di etichetta                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Leggere attentamente la lista degli ingredienti dall'inizio alla fine al fine di individuare eventuali allergeni individuati con caratteri specifici (ad esempio in grassetto)                                                                                                                                          |
| Non assumere alimenti con indicazioni precauzionali e non tentare di valutare il rischio basandosi sul tipo di indicazione riportata - lavori in letteratura chiariscono, infatti, che prodotti con questo tipo di indicazioni contengono in realtà quantità di allergeni sufficienti per causare reazioni <sup>6</sup> |
| Leggere l'etichetta prima di servire un cibo anche se in passato lo stesso è già stato assunto in sicurezza, poiché gli ingredienti del medesimo prodotto possono cambiare nel tempo senza necessità di un espresso preavviso da parte del produttore                                                                   |
| Se non si è sicuri della composizione di un prodotto, chiamare l'azienda produttrice per scoprire se contiene un allergene                                                                                                                                                                                              |
| Non acquistare alimenti sfusi, distribuiti in contenitori, anche se questi dispongono di etichette. Diversi acquirenti possono, infatti, aver utilizzato gli stessi mestoli in diversi contenitori causando contaminazione alimentare crociata (o indiretta)                                                            |
| Leggere le etichette anche su prodotti non alimentari quali, per esempio, vitamine, creme, argilla e alimenti per animali domestici in quanto gli stessi possono contenere allergeni alimentari                                                                                                                         |
| Prestare attenzione ai prodotti importati perché le norme sull'etichettatura dei prodotti alimentari variano a seconda del paese di provenienza                                                                                                                                                                         |

Per questa ragione deve essere cura del pediatra allergologo stabilire, sulla base di dati clinico-anamnestici – tra i quali l'identificazione della quantità di alimento in grado di scatenare una reazione (soglia di reazione) –, il livello di rischio individualizzato del singolo paziente, e, in relazione ad esso, un'adeguata strategia di eliminazione dell'allergene in causa.

Appare infatti evidente che un paziente con una precedente reazione anafilattica dopo assunzione di quantità minime di allergene si collocherà ad alto rischio di reazione e necessiterà di una strategia di evitamento molto più attenta e restrittiva rispetto a quella applicabile ad un paziente con una precedente reazione meramente cutanea e mucosale locale dopo assunzione di elevate quantità di allergene che, infatti, si collocherà ad un basso rischio di reazione.

Ogni paziente quindi necessita di essere adeguatamente guidato dal medico al fine di sviluppare una propria strategia di lettura e comprensione delle etichette alimentari nonché un piano d'azione alimentare adattato alle caratteristiche specifiche della propria allergia alimentare.

quando non presenta particolari problematiche ed è integra, svolge un'ottima funzione di barriera ed è efficace nel confinare gli allergeni al di fuori del nostro organismo. Le reazioni gravi da contatto fra cute ed allergeni sono perciò rare. Un esempio di reazione da contatto con alimenti nascosti è la sensibilizzazione per proteine del grano idrolizzate presenti in alcuni detergenti per il viso che può precedere e/o associarsi a reazioni all'assunzione di grano <sup>10</sup>. Le proteine del grano potrebbero celarsi anche in alcuni tipi di materiali plastici modellabili usualmente utilizzati come gioco in età pediatrica e alla cui base vi è la farina di grano.

Diversa appare la situazione in caso di cute non integra – come in molti casi di dermatite atopica – in cui la penetrazione dell'allergene risulta favorita e quindi le possibilità di sensibilizzazione e di vera reazione allergica da contatto sono maggiori sia per gli alimenti che per le sostanze chimiche semplici <sup>11</sup>.

## Contatto con alimenti nascosti

Il contatto con la cute può causare orticaria o altri sintomi cutanei nel punto in cui l'allergene viene a contatto con la pelle. Nella maggior parte dei casi, la cute,

## Inalazione di alimenti nascosti

In alcuni casi reazioni allergiche possono verificarsi quando le proteine alimentari vengono inalate. Esempi di questa dinamica possono essere l'inalazione di vapore proveniente dalla cottura di alimenti o di alimenti in polvere come latte nonché il rilascio di piccole quantità di alimenti nell'ambiente a seguito di



schiacciamento e/o macinatura degli stessi (si pensi, ad esempio, a noci e nocciole).

Questo tipo di reazioni, di regola, si presentano in maniera lieve ma, in rari casi, si possono manifestare anche in modo grave.

Un alimento da tenere in attenta considerazione con riferimento al rischio di inalazione è il lupino. Quest'ultimo, infatti, è diventato un prodotto di largo consumo presente in molti alimenti, ma anche polverizzato in altri prodotti non destinati all'alimentazione quali, ad esempio, il concime per piante. La sua presenza come allergene nascosto può dare origine a reazioni allergiche inaspettate <sup>12</sup>.

Un altro esempio di allergene nascosto può essere il lattosio, ingrediente inattivo comune in molti prodotti farmaceutici che viene utilizzato per migliorare la stabilità delle sostanze attive nei medicinali, inclusi i farmaci per trattare patologie allergiche come l'asma, anche in fase acuta. Il lattosio può veicolare proteine del latte come avviene, ad esempio, nel caso del lattosio contenuto in corticosteroidi inalatori erogato con dispositivi a polvere secca. In questo modo, in pazienti allergici al latte, possono conseguire reazioni respiratorie anche gravi <sup>13</sup>.

## Infusione di alimenti nascosti

La contaminazione del lattosio con proteine del latte è riscontrabile anche in corticosteroidi da assumere per via parenterale come il metilprednisolone polvere e solvente per soluzione iniettabile e può quindi essere responsabile di reazioni sistemiche anche gravi una volta infuso in soggetti con allergia al latte <sup>14</sup>.

In rete è possibile trovare un elenco di farmaci contenenti lattosio, anche se occorre segnalare che tali liste non possono considerarsi esaustive in quanto soggette a continuo aggiornamento.

Un'alternativa più sicura è rappresentata dal ricercare nella scheda Tecnica Ministeriale (RCP) di ogni singolo farmaco l'indicazione, fra gli eccipienti, di un particolare potenziale allergene alimentare.

Molteplici possono essere i potenziali contaminanti da ricercare al di là delle proteine del latte. Per esempio alcuni prodotti di Benzilpenicillina possono contenere lecitina di soia e le formulazioni in sciroppo di alcuni farmaci o integratori possono contenere panna.

In letteratura sono anche descritti casi di anafilassi dopo somministrazione endovenosa di Paracetamolo con precedente tolleranza di questo farmaco assunto per os <sup>15</sup>; in questi pazienti è stata dimostrata una specifica sensibilizzazione per mannitolo, contenuto come eccipiente in numerosi farmaci.

Interessante è anche la vicenda scaturita dall'osservazione di alcuni pazienti non precedentemente esposti all'anticorpo monoclonale Cetuximab che hanno sviluppato anafilassi grave dopo la sua infusione. Tale circostanza ha portato all'identificazione del galattosio-alfa-1,3-galattosio (alfa-gal) come nuovo allergene carboidratidico rilevante, riscontrandosi che i pazienti con questa sensibilizzazione spesso possono presentare anche reazioni anafilattiche dopo assunzione di carne rossa.

Dati epidemiologici hanno poi mostrato che la sensibilizzazione verso alfa-gal poteva anche essere determinata negli Stati Uniti dalla puntura della zecca *Amblyomma americanum* e in altri continenti di specie *Ixodes*, esponendo quindi potenzialmente i pazienti ad una reazione anafilattica dopo somministrazione di Cetuximab o carne rossa <sup>16</sup>.

In rari casi è stata descritta una reazione per infusione dell'allergene alimentare dopo introduzione della proteina alimentare mediante trasfusione di sangue proveniente da un soggetto che, prima della donazione, aveva consumato determinati alimenti quali, ad esempio, l'arachide <sup>17</sup>.

## Contaminazione crociata (o indiretta)

La contaminazione crociata (o indiretta) rappresenta un rischio ulteriore per i soggetti con allergia alimentare e si verifica quando un determinato allergene si localizza accidentalmente:

- in un altro alimento: per esempio mediante l'utilizzo di un contenitore non adeguatamente deterso che precedentemente conteneva un altro alimento;
- sulla superficie di un oggetto: utensili da cucina (forchette, cucchiari, coltelli ecc.), padelle, piatti o superfici di cottura non correttamente deterse prima della preparazione e/o cottura degli alimenti;
- nella saliva: gli allergeni alimentari possono essere trasmessi attraverso la saliva da persone e animali

domestici. Tutto ciò che viene introdotto nel cavo orale, infatti, può rappresentare una possibile fonte di contaminazione crociata.

La contaminazione crociata o indiretta rappresenta una particolare problematica gestionale nell'ambito dell'allergia alimentare, in quanto l'allergene è nascosto e la sua assunzione risulta imprevedibile.

Tra tutti i soggetti in età pediatrica, i più a rischio sono i bambini più piccoli, i quali hanno meno abilità nel lavarsi le mani e utilizzano il tatto e il portare oggetti alla bocca come normale forma di apprendimento del mondo esterno. Tali abitudini facilitano il contatto e ciò tanto più nel momento in cui, dopo aver eseguito tali gesti, i bambini frequentemente si sfregano naso e occhi aumentando ulteriormente la zona di contatto con l'allergene. Nei bambini più grandi, invece, le problematiche precedentemente descritte non si presentano. Ciò non toglie che, specie in età adolescenziale, insorgano nuovi rischi di contaminazione stante la generale minor attenzione che in questa età si pone al proprio stato di salute e la tendenza a condividere alimenti con i propri coetanei.

Il pediatra può dare dei consigli specifici per far fronte a tali problematiche e limitare il rischio di cross contaminazione <sup>5</sup> (Tab. III).

Altri spunti per i suggerimenti che il pediatra può dare sono offerti dalle linee guida sistematiche per la gestione dell'allergia alimentare nelle scuole, recentemente pubblicate da *Centers for the Disease Control and Prevention* (CDC) di Atlanta <sup>18</sup> (Tab. IV).

Anche con riferimento a tali indicazioni, per i motivi già spiegati in precedenza, è di fondamentale impor-

tanza la personalizzazione dell'evitamento della contaminazione crociata parametrando sul livello di rischio individuale del singolo paziente. Nello specifico, sarà quindi necessaria l'applicazione di tali pratiche all'interno delle dinamiche quotidiane della famiglia che si prende cura di un bambino con allergia alimentare, in modo tanto più rigoroso quanto più grave sarà risultata la pregressa reazione del paziente. Una corretta educazione sanitaria rappresenta una potente arma per ridurre il rischio di reazione agli alimenti e, parallelamente, per migliorare in maniera considerevole la qualità di vita delle famiglie dei piccoli pazienti con allergia alimentare.

Tenere anche presente che la dieta di esclusione assoluta (nel senso di un evitamento anche di quantità molto piccole: milligrammi o microgrammi) non può essere protratta a vita. Le conseguenze psicologiche delle diete possono, infatti, risultare anche più gravi del rischio di reazioni da allergia alimentare e portare alla neofobia (dal greco νέος, nuovo, e φόβος, paura) cioè alla paura di ciò che è nuovo da un punto di vista alimentare con conseguente adozione di diete monotone e potenzialmente carenti da un punto di vista nutrizionale. Negli ultimi anni, pertanto, viene preso sempre più frequentemente in considerazione un trattamento attivo delle allergie alimentari, basato sulla desensibilizzazione-immunoterapia orale con l'allergene specifico che viene così reintrodotta partendo da piccolissime quantità.

La reintroduzione di quantità anche piccole di alimento consente di allargare la dieta anche notevolmente e di migliorare quindi la qualità di vita del bambino e della famiglia.

**Tabella III.** Consigli per limitare il rischio di cross contaminazione.

|                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Insegnare al bambino allergico a lavarsi le mani prima e dopo aver mangiato o prima di toccarsi gli occhi, il naso o la bocca. Portare con sé salviettine detergenti nel caso in cui l'acqua e il sapone non siano disponibili                                      |
| Non condividere cibo, bevande o utensili                                                                                                                                                                                                                            |
| Procedere sempre alla preparazione di un nuovo pasto per il paziente con allergia alimentare nel caso in cui nel contenitore da cui si estrae il cibo sia presente un alimento allergenico. Eliminare esclusivamente quest'ultimo non rende infatti il pasto sicuro |
| Lavare accuratamente le superfici di cottura, gli oggetti da cucina, piatti, utensili (forchette, cucchiari, coltelli) poiché gli allergeni alimentari residui sono ancora in grado di provocare una reazione allergica                                             |
| Lavare frequentemente spugne e asciugamani sui quali possono residuare allergeni alimentari                                                                                                                                                                         |

**Tabella IV.** Sintesi delle linee guida sistematiche per la gestione dell'allergia alimentare nelle scuole, CDC Atlanta.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>In classe</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Evitare l'uso di alimenti contenenti allergeni noti in progetti scolastici, feste, laboratori, esperimenti o spuntini                                                                                                                                                                                                                      |
| Non utilizzare alimenti come regali e/o premi                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Aiutare gli studenti con allergie alimentari a leggere le etichette degli alimenti forniti da terzi in modo da consentirgli di evitare l'ingestione di allergeni alimentari nascosti                                                                                                                                                       |
| Considerare metodi per evitare la contaminazione crociata con allergeni alimentari presenti in classe (ad esempio l'assegnazione di specifici spazi ben chiusi e delimitati per la conservazione degli alimenti)                                                                                                                           |
| Tenere in considerazione le allergie dei singoli studenti nell'assegnazione dei posti a sedere                                                                                                                                                                                                                                             |
| Incoraggiare i genitori di bambini con allergie alimentari a fornire spuntini sicuri per il loro bambino                                                                                                                                                                                                                                   |
| Includere informazioni sui bambini con bisogni speciali, comprese quelle relative alle allergie alimentari note, nelle istruzioni da fornire agli insegnanti supplenti                                                                                                                                                                     |
| Incoraggiare il lavaggio delle mani prima e dopo la manipolazione o il consumo di cibo, anche in mensa, durante i trasporti, le gite, le attività extracurricolari e l'educazione fisica                                                                                                                                                   |
| Avere accesso rapido ad un'auto-iniettore di adrenalina nei casi di allergia alimentare e avere un adeguato training per il loro utilizzo. Anche in questo caso la raccomandazione vale anche al di fuori dell'aula di insegnamento; ad esempio in mensa, durante i trasporti, le gite, le attività extracurricolari e l'educazione fisica |
| <b>In mensa</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Lavare tutti i tavoli e le sedie con acqua, sapone o detergenti prima di ogni pasto                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Tenere in considerazione le allergie nell'assegnazione dei posti a sedere degli studenti in mensa durante i pasti                                                                                                                                                                                                                          |
| Creare procedure standard per identificare i bambini con allergie alimentari (con il consenso e la collaborazione dei genitori)                                                                                                                                                                                                            |
| Effettuare una razionale preparazione del pasto dopo aver ricevuto o specifiche indicazioni dietetiche da un medico o da un allergologo o secondo le indicazioni contenute nell'individuale piano d'azione per la gestione di una potenziale reazione                                                                                      |
| Fornire ai genitori copie dei menu da utilizzare nella pianificazione dei pasti                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Essere disposti a condividere etichette alimentari, ricette o liste degli ingredienti utilizzati per preparare pasti e spuntini                                                                                                                                                                                                            |
| Preservare i contatti dei fornitori in modo da poter ottenere informazioni sugli ingredienti alimentari                                                                                                                                                                                                                                    |
| Leggere tutte le etichette alimentari e riesaminare dopo ogni acquisto i potenziali allergeni degli alimenti acquistati                                                                                                                                                                                                                    |
| Definire un'area allergen-free dedicata alla preparazione degli alimenti                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Tenere etichette alimentari di tutti i cibi serviti a bambini allergici per almeno 24 ore dopo aver servito il cibo                                                                                                                                                                                                                        |
| Segnalare immediatamente agli amministratori e ai genitori un eventuale contatto crociato con un allergene, errori presenti nell'elenco degli ingredienti o nel menu di un pasto                                                                                                                                                           |
| <b>Trasporti</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Addestrare il personale addetto al trasporto su come affrontare un'emergenza correlata ad una reazione allergica alimentare                                                                                                                                                                                                                |
| Non permettere il consumo di alimenti in autobus salvo il caso di bambini con bisogni speciali come quelli con diabete                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Gite o attività sociali</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Non escludere i bambini con allergie alimentari da gite o attività sociali                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Quando si pianifica una gita, accertarsi che la meta sia sicura per i bambini con allergie alimentari                                                                                                                                                                                                                                      |
| Identificare le necessità speciali prima dei viaggi o delle attività sociali                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Invitare, ma non obbligare, i genitori di bambini con allergie alimentari ad accompagnare il loro bambino in aggiunta agli accompagnatori già presenti                                                                                                                                                                                     |
| Effettuare un packaging adeguato di pasti e gli spuntini, tale da impedire una contaminazione crociata                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Educazione fisica</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Non escludere i bambini con allergie alimentari dall'attività di educazione fisica                                                                                                                                                                                                                                                         |

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics* 2011;128(1):e9-17.
- <sup>2</sup> Di Girolamo F, Muraca M, Mazzina O, et al. Proteomic applications in food allergy: food allergenomics. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15:259-66.
- <sup>3</sup> Cabanillas B, Novak N. Allergic reactions to pine nut: a review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2015;25:329-33.
- <sup>4</sup> Battisti C, Chambeffort A, Digaud O, et al. Allergens labeling on French processed foods - an Ongali study. *Food Sci Nutr* 2017;5:881-8.
- <sup>5</sup> Pistiner M, LeBovidge J, Bantock L, et al. Living confidently with food allergy handbook: a guide for parents and families. *Anaphylaxis Canada* 2015.
- <sup>6</sup> Spanjersberg MQ, Knulst AC, Kruizinga AG, et al. Concentrations of undeclared allergens in food products can reach levels that are relevant for public health. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2010;27:169-74.
- <sup>7</sup> DunnGalvin A, Chan CH, Crevel R, et al. Precautionary allergen labelling: Perspectives from key stakeholder groups. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2015;70:1039-51.
- <sup>8</sup> Zurzolo GA, Koplin JJ, Mathai ML, et al. Perceptions of precautionary labelling among parents of children with food allergy and anaphylaxis. *Med J Aust* 2013;198:621-3.
- <sup>9</sup> Allen KJ, Remington BC, Baumert JL, et al. Allergen reference doses for precautionary labeling (VITAL 2.0): clinical implications. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:156-64.
- <sup>10</sup> Fukutomi Y, Taniguchi M, Nakamura H, et al. Epidemiological link between wheat allergy and exposure to hydrolyzed wheat protein in facial soap. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2014;69:1405-11.
- <sup>11</sup> Rundle CW, Bergman D, Goldenberg A, et al. Contact dermatitis considerations in atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2017;35:367-74.
- <sup>12</sup> Novembre E, Moriondo M, Bernardini R, et al. Lupin allergy in a child. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1214-6.
- <sup>13</sup> Robles J, Motheral L. Hypersensitivity reaction after inhalation of a lactose-containing dry powder inhaler. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2014;19:206-11.
- <sup>14</sup> Nota informativa dell'Agenzia Italia del Farmaco (AIFA) del 28/08/17 su medicinali iniettabili a base di Metilprednisolone.
- <sup>15</sup> Jain SS, Green S, Rose M. Anaphylaxis following intravenous paracetamol: The problem is the solution. *Anaesth Intensive Care* 2015;43:779-81.
- <sup>16</sup> Bircher AJ, Hofmeier KS, Link S, et al. Food allergy to the carbohydrate galactose-alpha-1,3-galactose (Alpha-gal): Four case reports and a review. *Eur J Dermatology* 2017;27:3-9.
- <sup>17</sup> Jacobs JFM, Baumert JL, Brons PP, et al. Anaphylaxis from passive transfer of peanut allergen in a blood product. *N Engl J Med* 2011;364:1981-2.
- <sup>18</sup> Centers for Disease Control and Prevention. Voluntary guidelines for managing food allergies in schools and early care and education programs. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 2013.

## 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 diagnostica allergologica

---

#### 1) Quale delle seguenti affermazioni è giusta riguardo al work-up allergologico nelle allergie alimentari?

- a) In caso di sospetta esofagite eosinofila, per la diagnosi, è necessario effettuare la biopsia esofagea.
  - b) Le IgE sieriche specifiche per un alimento positive confermano un'allergia a quell'alimento, che, pertanto, deve essere escluso dalla alimentazione del paziente.
  - c) La diagnosi di allergia alimentare non IgE-mediata è più facile rispetto alla diagnosi di allergia alimentare IgE-mediata.
  - d) Il livello di IgE sieriche specifiche per un determinato alimento correla con la gravità clinica per l'alimento stesso.
- 

#### 2) Quali dei seguenti alimenti ha il più elevato grado di cross-reattività clinica?

- a) Uovo di gallina e pollo.
  - b) Latte di mucca e latte di capra.
  - c) Latte di mucca e carne di manzo.
  - d) Arachide e altri legumi.
- 

#### 3) Quale affermazione sul test di attivazione dei basofili (BAT) è falsa?

- a) Si basa su una valutazione quantitativa di marker di attivazione dei basofili, dopo l'esposizione del campione di sangue all'allergene, tramite tecniche di citofluorometria.
  - b) Rappresenta uno strumento in grado di offrire un valore diagnostico aggiuntivo nella diagnosi delle allergie da inalanti.
  - c) Può essere utilizzato per predire l'avvenuta desensibilizzazione al veleno di imenotteri dopo immunoterapia specifica.
  - d) È ritenuto un esame diagnostico di terzo livello perché necessita di esperienza e competenza professionale.
-

**4) Quale affermazione sul test di provocazione nasale allergene specifico (NAPT) è falsa?**

- a) È utile quando ci sono incongruenze tra la storia clinica e il quadro di sensibilizzazione (Skin Prick Test, SPT, e IgE sieriche specifiche, sIgE).
- b) Può essere utile a diagnosticare una "rinite allergica locale".
- c) Può essere utile prima di intraprendere un trattamento con immunoterapia specifica per verificare la gravità dei sintomi e selezionare il prodotto da impiegare in soggetti polisensibilizzati.
- d) È confinato esclusivamente a scopi di ricerca.

**5) Quale procedimento diagnostico è più adatto nel caso di reazioni anafilattiche perioperatorie, per confermare o escludere la responsabilità di curari, ipnotici e morfiniti?**

- a) Eseguire prick test (e, qualora negativi, intradermoreazioni) dopo 4-6 settimane dalla reazione per tutti i suddetti farmaci, secondo concentrazioni standardizzate.
- b) Dosare le IgE specifiche per l'ammonio quaternario ed eseguire prick test (e, qualora negativi, intradermoreazioni) dopo 4-6 settimane dalla reazione per tutti i suddetti farmaci, secondo concentrazioni standardizzate.
- c) Dosare le IgE specifiche per l'ammonio quaternario ed eseguire prick test (e, qualora negativi, intradermoreazioni) dopo 4-6 settimane dalla reazione per tutti i suddetti farmaci, secondo concentrazioni standardizzate. In caso di negatività, eseguire un Test di provocazione in ambiente protetto.
- d) Dosare le IgE specifiche per l'ammonio quaternario. In caso di negatività, eseguire un Test di provocazione in ambiente protetto.

**6) Indica l'affermazione corretta in merito alla cosiddetta "Sindrome da Lipid Transfer Proteins (LTPs)".**

- a) La sensibilizzazione alle LTPs ha come particolarità quella di associarsi sempre a sintomi clinici, in genere di anafilassi grave.
- b) La presenza di cofattori (es. esercizio fisico, assunzione di FANS) non ha alcuna influenza sulla comparsa delle manifestazioni cliniche indotte dalla sensibilizzazione alle LTPs.
- c) I soggetti con allergia alle LTPs di alimenti vegetali (es. pesca) hanno minor rischio di reazioni gravi se presentano contemporanea sensibilizzazione alle LTP contenute nei pollini (es. Parietaria) e ai panallergeni termolabili (es. profilina o PR-10).
- d) Maggiore è il livello di IgE specifiche per la LTP della pesca (Pru p 3), minore è la probabilità di cross-sensibilizzazione alle LTPs contenute in alimenti botanicamente correlati e non correlati.

**7) Quale affermazione riguardo la diagnosi di allergia al lattice è corretta?**

- a) Il test di provocazione è sempre necessario quale conferma diagnostica.
- b) Il prick test con estratto ha bassa specificità e alta sensibilità.
- c) La positività dell'allergene molecolare ricombinante rHev b 8 da solo impone un ambiente latex-free.
- d) Il dosaggio degli allergeni molecolari ricombinanti per il lattice è utile a discriminare le componenti allergiche specifiche (genuine) da quelle cross-reattive.



**8) Quale affermazione è corretta riguardo la diagnosi di anafilassi alimentare indotta dall'esercizio fisico?**

- a) Il test di provocazione all'alimento sospetto è positivo.
- b). I test cutanei all'alimento sono sempre positivi.
- c) Il test di provocazione composto da sforzo dopo assunzione dell'alimento può essere positivo anche 3-6 ore dopo il termine del test.
- d) Il test di provocazione composto da sforzo dopo assunzione dell'alimento è positivo al raggiungimento della VO2 max.

## COMMISSIONE DIAGNOSTICA ALLERGOLOGICA (coordinatore Francesco Paravati)

### 1) Quale delle seguenti affermazioni è giusta riguardo al work-up allergologico nelle allergie alimentari?

#### a) In caso di sospetta esofagite eosinofila, per la diagnosi, è necessario effettuare la biopsia esofagea.

*Esofagite eosinofila (EoE) è malattia cronica a chiara eziologia atopica che colpisce sia adulti che pazienti in età pediatrica. Si sospetta l'EoE se si manifestano sintomi cronici di disfunzione e/o fibrosi esofagea. Una volta emesso il sospetto clinico, i pazienti, dopo aver completato una terapia massimale anti-reflusso con inibitori della pompa protonica (PPI), vengono sottoposti a un'endoscopia esofago-gastroduodenale (EGD). La diagnosi di EoE è confermata se la biopsia esofagea mostra almeno 15 eosinofili per campo (eos /HPF) come valore di picco in una o più biopsie esofagee.*

Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. J Allergy Clin Immunol 2011;128:3-20.

Papadopoulos A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. ESPGHAN Eosinophilic Esophagitis Working Group and the Gastroenterology Committee. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014;58:107-18.

### 2) Quali dei seguenti alimenti ha il più elevato grado di cross-reattività clinica?

#### b) Latte di mucca e latte di capra.

*Il latte vaccino presenta maggiore omologia con il latte di bufala, pecora e capra in quanto i generi Bos (bovini), Ovis (ovini) e Capra (caprini) appartengono tutti alla famiglia dei bovidi ruminanti. Per esempio si stima che circa il 90-95% dei soggetti con allergia alle proteine del latte vaccino (APLV) sia allergico anche al latte di capra. Invece le proteine del latte delle famiglie dei Suini (scrofa), Equini (cavalla ed asina) e Camelidi (cammella e dromedario), come anche quelle del latte umano, si differenziano maggiormente da quelle del latte vaccino. Per esempio si stima che solo il 4-17% dei soggetti con APLV abbia un'allergia crociata al latte equino.*

Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, et al. Cross-reactivity between milk proteins from different animal species. Clin Exp Allergy 1999;29:997-1004.

Restani P, Beretta B, Fiocchi A, et al. Cross-reactivity between mammalian proteins. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89:11-5.

### 3) Quale affermazione sul test di attivazione dei basofili (BAT) è falsa?

#### b) Rappresenta uno strumento in grado di offrire un valore diagnostico aggiuntivo nella diagnosi delle allergie da inalanti.

*Il test di attivazione dei basofili (BAT) è un esame di laboratorio che si propone, tramite la valutazione citofluorimetrica di marcatori di attivazione dei basofili, di simulare in vitro un test di scatenamento allergenico in vivo. La base su cui si fonda questo test è la dimostrazione di un cambiamento del fenotipo di membrana dei basofili attivati dopo incubazione in vitro con l'allergene. Sono stati identificati diversi marcatori di membrana dei basofili che in corso di attivazione vanno incontro ad up o a down regulation. I marcatori maggiormente studiati sono il CD63 ed il CD203c.*

*Nell'allergia agli inalanti, prick test cutanei, dosaggio di IgE specifiche per estratti allergenici e allergologia molecolare permettono di identificare sia la fonte allergenica sensibilizzante primaria, causa della sintomatologia, sia le molecole responsabili delle cross-reattività e ciò permette un'adeguata selezione dei pazienti da sottoporre a immunoterapia specifica (ITS). Inoltre, vi è disponibilità di marcatori sia biochimici (protei-*

na cationica degli eosinofili, ossido nitrico) sia clinici in grado di valutare adeguatamente la risposta alla terapia. Tranne casi particolari, quindi, il BAT non rappresenta uno strumento in grado di offrire un valore diagnostico aggiuntivo nella diagnosi delle allergie da inalanti.

Non sono disponibili marcatori in grado di predire con certezza l'avvenuta desensibilizzazione indotta dall'ITS al veleno di imenotteri. Infatti, il ruolo delle IgG4 specifiche, come marcatori di avvenuta protezione nei confronti dell'insetto indotta dalla ITS, è abbastanza controverso. Per la sua caratteristica di simulare in vitro un challenge e verificare anche quantitativamente la reattività dei basofili nei confronti dell'allergene, il BAT può essere utilizzato in corso di ITS.

Il BAT deve essere considerato un ausilio diagnostico di terzo livello, che richiede esperienza e competenza professionale e per questo motivo non è consigliabile un uso indiscriminato e largamente diffuso a tutti i laboratori che si occupano di diagnostica allergologica.

Ebo DG, Bridts CH, Hagendoren et al. Basophil activation test by flow cytometry: present and future applications in allergology. *Cytometry B Clin Cytom* 2008;74:201-10.

Hoffmann HJ, Santos AF, Mayorga C, et al. The clinical utility of basophil activation testing in diagnosis and monitoring of allergic disease. *Allergy* 2015;70:1393-405.

Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, et al. The basophil activation test in the diagnosis and follow-up of hymenoptera venom allergy: an alternative point of view. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:493-4.

Žitnik SE, Vesel T, Avčín T et al. Monitoring honeybee venom immunotherapy in children with the basophil activation test. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:166-72.

Eržen R, Košnik M, Silar M et al Basophil response and the induction of a tolerance in venom immunotherapy: a long-term sting challenge study. *Allergy* 2012;67:822-30.

Kleine-Tebbe J, Erdmann S, Knol EF, et al. Diagnostic tests based on human basophils: potentials, pitfalls and perspectives. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;141:79-90.

#### 4) Quale affermazione sul test di provocazione nasale allergene specifico (NAPT) è falsa?

**d) È confinato esclusivamente a scopi di ricerca.**

*Il test di provocazione nasale allergene specifico (NAPT) viene impiegato in ambito di ricerca per lo studio dei meccanismi fisio-patogenetici della rinite, nonché per valutare l'efficacia di un trattamento. In particolare, l'esecuzione longitudinale del test può essere utile per valutare l'efficacia di un'immunoterapia allergene specifica mediante l'identificazione della dose massima necessaria per riprodurre sintomi nasali (dose soglia). Tuttavia, l'impiego del NAPT non è confinato alla mera area di ricerca. Soprattutto nell'area mediterranea, ad alta complessità aero-biologica, molti pazienti con rinite allergica risultano polisensibilizzati. In tali casi, NAPT può essere utile prima di intraprendere un trattamento con immunoterapia specifica non solo per verificare la gravità dei sintomi ma anche al fine di selezionare il prodotto da impiegare. Inoltre, il NAPT è indicato nei casi in cui sensibilizzazione e storia clinica del paziente sono discordanti, inclusa l'evenienza di mancata evidenza di atopia sistemica nonostante una storia suggestiva di rinite allergica (la cosiddetta rinite allergica locale).*

Augé J, Vent J, Agache I, et al. Position Paper on the Standardization of Nasal Allergen Challenges. *Allergy* 2018.doi: 10.1111/all.13416.

Agache I, Bilò M, Braunstahl GJ, et al. In vivo diagnosis of allergic diseases—allergen provocation tests. *Allergy* 2015;70:355-65.

Rondón C, Campo P, Togias A, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1460-7.

## 5) Quale procedimento diagnostico è più adatto nel caso di reazioni anafilattiche perioperatorie, per confermare o escludere la responsabilità di curari, ipnotici e morfiniti?

- b) **Dosare le IgE specifiche per l'ammonio quaternario ed eseguire prick test (e, qualora negativi, intradermoreazioni) dopo 4-6 settimane dalla reazione per tutti i suddetti farmaci, secondo concentrazioni standardizzate.**

*Il bilancio di una reazione anafilattica perioperatoria va eseguito almeno 4-6 settimane dopo la reazione. È possibile ritardare tale bilancio, in quanto è stato dimostrato che i test cutanei ai curari restano positivi nel paziente allergico per oltre 30 anni dopo la reazione. Per le reazioni sospette a curari, occorre eseguire prick test ed intradermoreazioni. Immediatamente dopo la reazione, o al momento del bilancio, è utile richiedere anche il dosaggio delle IgE specifiche all'ammonio quaternario, contenuto nei curari. Per quanto riguarda ipnotici e morfiniti, i soli test cutanei sono ad oggi risultati utili per raggiungere una diagnosi di ipersensibilità di tipo allergico. I test cutanei per curari, ipnotici e morfiniti, vanno eseguiti a concentrazioni standardizzate, validate in varie pubblicazioni, al fine di evitare i falsi positivi e le reazioni locali di istamino-liberazione non specifica. Per quanto riguarda il test di provocazione, esso ad oggi non è indicato né contemplato nelle attuali linee-guida.*

Tacquard C, Collange O, Gomis P, et al. Anesthetic hypersensitivity reactions in France between 2011 and 2012: the 10th GERAP epidemiologic survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017;61:290-9.

Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L; Working Group of the SFAR and SFA, Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, Demoly P; ENDA; EAACI Interest Group on Drug Allergy. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:442-53.

Chiriac AM, Demoly P. Allergy to neuromuscular blocking agents. *Presse Med* 2016;45:768-73.

## 6) Indica l'affermazione corretta in merito alla cosiddetta "Sindrome da Lipid Transfer Proteins (LTPs)"

- c) **I soggetti con allergia alle LTPs di alimenti vegetali (es. pesca) hanno minor rischio di reazioni gravi se presentano contemporanea sensibilizzazione alle LTP contenute nei pollini (es. Parietaria) e ai panallergeni termolabili (es. profilina o PR-10).**

*Nelle aree del Mediterraneo le Lipid Transfer Proteins (LTPs) rientrano tra le cause principali di allergia ad alimenti vegetali. La pesca è il frutto maggiormente coinvolto ed è probabilmente un sensibilizzante primario. La LTP della pesca (Pru p 3) è considerato il marker di sensibilizzazione a questa famiglia di proteine e maggiore è il livello di IgE specifiche per Pru p 3, maggiore è la probabilità di cross-sensibilizzazione alle LTPs contenute in alimenti botanicamente correlati e non correlati. Sebbene si tratti di allergeni resistenti al calore e alla digestione, clinicamente la sensibilizzazione alle LTPs si associa a quadri eterogenei, che vanno da forme asintomatiche, fino a casi di anafilassi anche grave. In alcuni casi l'allergia alle LTPs si manifesta clinicamente solo in presenza di cofattori (es. esercizio fisico, assunzione di FANS). Il rischio di reazioni sistemiche da LTPs alimentari sembra essere minore se presente contemporanea sensibilizzazione alle LTPs dei pollini e ai panallergeni termolabili (es. profilina o PR-10).*

Asero R, Arena A, Cecchi L, et al. Are IgE levels to foods other than rosaceae predictive of allergy in lipid transfer protein-hypersensitive patients? *Int Arch Allergy Immunol* 2011;155:149-54.

Romano A, Scala E, Rumi G, et al. Lipid transfer proteins: the most frequent sensitizer in Italian subjects with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1643-53.

Gonzalez-Mancebo E, Gonzalez-de-Olano D, Trujillo MJ, et al. Prevalence of sensitization to lipid transfer proteins and profilins in a population of 430 patients in the south of Madrid. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:278-82.

Scala E, Till SJ, Asero R, et al. Lipid transfer protein sensitization: reactivity profiles and clinical risk assessment in an Italian cohort. *Allergy* 2015;70:933-43.

## 7) Quale affermazione riguardo la diagnosi di allergia al lattice è corretta?

- d) Il dosaggio degli allergeni molecolari ricombinanti per il lattice è utile a discriminare le componenti allergiche specifiche (genuine) da quelle cross-reattive.**

*La prevalenza dell'allergia al lattice nei soggetti non atopici è inferiore al 1%, tuttavia rappresenta la causa principale di shock operatorio in età pediatrica.*

*Il work-up diagnostico prevede una accurata anamnesi, l'esecuzione del prick test con estratto allergenico (specificità pari al 100%, sensibilità del 50-93%), il dosaggio delle IgE specifiche: k82 (specificità pari al 100% nei soggetti non atopici, 70% negli atopici e sensibilità del 95%) e il dosaggio degli allergeni molecolari ricombinanti per il lattice: rHev b 5, rHev b 6.01, rHev b 6.02 risultano spesso positivi negli operatori sanitari, rHev b 6.01, rHev b 6.02 sono coinvolti nelle cross-reattività con kiwi, banana, avocado, castagna (alimenti maggiormente imputati), rHev b 1 e rHev b 3 sono spesso positivi nei soggetti multi operati e non sono coinvolti nelle reazioni crociate, la profilina rHev b 8 da sola non impone un ambiente latex-free. Il test di provocazione viene eseguito eccezionalmente.*

Michavila Gomez AV, BelverGonzalez MT, Cortés Alvarez N, et al.; Drugallergy Work Group of the Spanish Society of PediatricAllergy, Immunology (SEICAP). Perioperative anaphylactic reactions: review and procedure protocol in paediatrics. *Allergol Immunopathol (Madrid)* 2015;43:203-14.

Kelly KJ, Sussman G. Latex allergy: where are we now and how did we get there? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1212-6.

Bailey M, Norambuena X, Roizen G, et al. Latex allergy in a paediatric hospital. Characteristics and risk factors. *Rev Chil Pediatr* 2016;87:468-73.

Quercia O, Stefanini GF, Scardovi A, et al. Patients monosensitized to Hev b 8 (Heveabrasiliensis latex profilin) may safely undergo major surgery in a normal (non-latex safe) environment. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41:112-6.

## 8) Quale affermazione è corretta riguardo la diagnosi di anafilassi alimentare indotta dall'esercizio fisico?

- c) Il test di provocazione composto da sforzo dopo assunzione dell'alimento può essere positivo anche 3-6 ore dopo il termine del test.**

*Nell'anafilassi alimentare indotta da sforzo, occorre sempre ricercare possibili cofattori che possano aver indotto la reazione, quali soprattutto l'assunzione di anti-infiammatori non steroidei. In generale, i test cutanei sono positivi per l'alimento sospetto, ma a volte risultano negativi. Il test di provocazione con l'alimento risulta generalmente negativo, e il paziente può consumarlo senza presentare alcuna reazione allergica. Il gold standard per la diagnosi è rappresentato dal test di provocazione alimentare seguito da test da sforzo. A volte, secondo alcune équipes, è utile somministrare al paziente anche un anti-infiammatorio non steroideo, che aumenta l'assorbimento intestinale dell'allergene. Le reazioni avvengono tipicamente nel corso dello sforzo fisico, ma possono comparire anche a 3-6 ore di distanza dallo stesso.*

Deschildre A, Lejeune S, Cap M, et al. Food allergy phenotypes: the key to personalized therapy. *Clin Exp Allergy* 2017;47:1125-37.

Feldweg AM. Food-dependent, exercise-induced anaphylaxis: diagnosis and management in the outpatient setting. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:283-8.

Kleiman J, Ben-Shoshan M. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis with negative allergy testing. *BMJ Case Rep* 2014. doi:10.1136/bcr-2013-202057.

Robson-Ansley P, Du Toit G. Pathophysiology, diagnosis and management of exercise-induced anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:312-7.



da: **Manuela Seminara**

*Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia,  
Università degli Studi di Pavia*

E-mail: manuela.seminara17@gmail.com

## How to manage anaphylaxis in primary care

A. Alvarez-Perea, L.K. Tanno, M.L. Baeza

*Clin Transl Allergy. 2017;7:45. doi: 10.1186/s13601-017-0182-7*

La Review in esame <sup>1</sup> analizza in modo dettagliato le conoscenze più aggiornate riguardo all'anafilassi, evidenziando i meccanismi fisiopatologici, le modalità di presentazione clinica, i criteri diagnostici, il trattamento e la gestione del paziente con anafilassi. In particolare mette in evidenza le criticità incontrate sul territorio dai medici dell'assistenza primaria nel management di tale patologia.

### Definizione ed epidemiologia

L'anafilassi è una reazione da ipersensibilità grave, a carattere sistemico o generalizzato, minacciosa per la vita e potenzialmente fatale. Essa è caratterizzata da un esordio rapido, solitamente entro 2 ore dall'esposizione all'allergene scatenante, e dal coinvolgimento dell'apparato respiratorio e circolatorio. Tuttavia, può presentarsi con svariate manifestazioni cliniche, talvolta anche apparentemente lievi, che devono essere prontamente riconosciute e trattate perché potrebbero progredire imprevedibilmente in shock. La difficoltà nel riconoscimento dell'anafilassi è in parte dovuta alla variabilità dei criteri diagnostici che può determinare un ritardo nel trattamento e quindi un aumentato rischio di morte. Inoltre, ciò ostacola la raccolta di dati epidemiologici accurati. L'incidenza in Europa è stimata intorno a 1,5-7,9/100.000 persone/anno <sup>2</sup>. I dati relativi alla mortalità sono scarsi e gravati da importante variabilità (0,04-2,7 casi/milione/anno).

### Fisiopatologia

Dal punto di vista fisiopatologico l'anafilassi è nella maggior parte dei casi mediata da un meccanismo immunologico IgE-dipendente scatenato da alimenti, punture di insetti velenosi, farmaci. Talvolta può essere implicato un meccanismo non IgE-mediato con attivazione diretta di mastociti e basofili <sup>3</sup>.

### Presentazione clinica e gestione in acuto

Il quadro clinico si caratterizza dal rapido coinvolgimento solitamente di almeno due apparati tra: cute/mucose (orticaria, prurito, angioedema), respiratorio (distress respiratorio, disfonia, stridore), cardiovascolare (ipotensione, tachicardia, ipotonia, sincope) e gastroenterico (nausea, vomito, diarrea, dolore addominale). Solitamente il coinvolgimento cutaneo è presente nella maggior parte dei casi, seguito per frequenza dai sintomi cardiovascolari e respiratori. La diagnosi diviene più difficile quando mancano i sintomi cutanei (come nel caso di shock ipotensivo dopo contatto con l'allergene, noto o sospetto, in assenza di altri sintomi associati). Per contro, per un operatore poco esperto, la diagnosi può non essere immediata di fronte a sintomi anche di lieve entità e che si possono presentare in combinazione non costante. Inoltre, il bambino non sempre è in grado di riferire appropriatamente i sintomi, ma manifesta irritabilità, pianto, agitazione o sonnolenza.

Nel dipartimento di Emergenza, è possibile ricorrere ad un supporto diagnostico di laboratorio mediante dosaggio di alcuni mediatori, tra cui la triptasi ha il miglior valore predittivo positivo (picco 60-90 minuti dall'inizio della reazione, da dosare entro 1-2 ore e 24 ore dopo l'anafilassi).

Una volta riconosciuta, la gestione dell'anafilassi deve iniziare con l'allontanamento della causa nota o sospetta come fattore scatenante. È fondamentale valutare il circolo, lo stato delle vie aeree ed il respiro, lo stato di coscienza, la cute. I parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, saturazione) devono essere monitorati in continuo, anche dopo la stabilizzazione del paziente. Se è necessario, e possibile, si deve somministrare ossigeno mediante maschera e soluzioni cristalloidi, dopo aver reperito un accesso venoso.



Qualche ora dopo l'iniziale risoluzione dei sintomi, questi possono ricomparire, senza ulteriore esposizione al trigger, configurando il quadro, poco comune, di anafilassi bifasica. Per tale motivo, se possibile, il paziente dovrebbe essere sempre mantenuto in osservazione per almeno quattro ore, dopo la risoluzione dell'episodio.

### **Trattamento farmacologico: l'adrenalina è il farmaco di prima scelta**

L'adrenalina è il trattamento di scelta per l'anafilassi, senza nessuna controindicazione assoluta <sup>1</sup>. L'adrenalina ha effetto vasocostrittore, inotropo e cronotropo positivo, contrasta l'edema della mucosa respiratoria e l'ipotensione; inoltre stabilizza la membrana di basofili e mastocellule. Va somministrata per via intramuscolare, a livello del vasto laterale alla dose di 0,01 mg/kg, alla diluizione 1:1000 (dose massima 0,5 mg in età pediatrica, 0,5 mg in adolescenti e adulti). Se inefficace, può essere ripetuta una seconda dose dopo 5-15 minuti.

L'eventuale somministrazione di corticosteroidi e di antistaminici anti-H1 rappresenta un trattamento di seconda scelta e non dovrebbe mai ritardare la somministrazione di adrenalina. Infatti non esiste evidenza che tali farmaci agiscano sull'anafilassi. I corticosteroidi sono inoltre tradizionalmente utilizzati per prevenire l'anafilassi bifasica o protratta, pur rimanendo sempre farmaci di seconda linea. I  $\beta$ 2-agonisti come il salbutamolo possono migliorare l'effetto dell'adrenalina in caso di broncospasmo importante.

### **Inquadramento diagnostico e gestione domiciliare**

La gestione del paziente con anafilassi non si esaurisce con la risoluzione dell'episodio acuto, ma dovrebbe prevedere la presa in carico dal punto di vista allergologico, con valutazioni che confermino l'allergia al sospetto trigger <sup>1</sup>. Infatti, i fattori scatenanti sospettati durante l'episodio acuto spesso non rappresentano la reale causa di anafilassi. La valutazione del paziente dovrebbe comprendere anche una completa anamnesi con particolare attenzione alle comorbidità (per esempio asma, mastocitosi) o cofattori (esercizio fisico, assunzione di FANS) che potrebbero aumentare il rischio di reazioni severe. I test diagnostici dovrebbero essere eseguiti almeno 4 settimane dopo l'episodio acuto di anafilassi per permettere alle mastocellule di ripristinare la loro attività <sup>4</sup>. La diagnosi eziologica può essere supportata da indagini sierologiche (dosaggio IgE specifiche), da test cellulari (che misurano i mediatori rilasciati) o dal Test di Attivazione dei Basofili (utili nella diagnosi di allergia a farmaci:  $\beta$ lattamici o FANS per cui non è disponibile il dosaggio delle IgE specifiche). I test *in vivo* usati comunemente sono i test cutanei e il test di provocazione orale, che devono essere eseguiti secondo protocolli stabiliti e da personale esperto.

Una volta confermata la diagnosi eziologica il paziente deve evitare scrupolosamente il contatto con l'allergene che ha scatenato l'anafilassi e deve essere istruito sul riconoscimento e sulla gestione di un eventuale nuovo episodio, specialmente se vive o si reca in zone con difficile accesso ai servizi sanitari. Il presidio terapeutico raccomandato sul territorio è l'adrenalina autoiniettabile (150 mcg per i pazienti tra 7,5 e 25 kg e 300 mcg per pazienti di peso superiore a 25 kg), che tutti i pazienti a rischio e con indicazione alla prescrizione devono ricevere, previo addestramento all'utilizzo. Deve essere istruito anche il personale, scolastico e non, che si prende cura di bambini con pregressa anafilassi.

### **Commento**

L'anafilassi non può essere considerata un'evenienza rara. Pertanto, qualunque medico dovrebbe saperla prontamente riconoscere e trattare.

Sebbene i medici dell'assistenza sanitaria primaria abbiano sul territorio un ruolo fondamentale nella prevenzione e nel trattamento dell'anafilassi, pochi studi hanno analizzato la gestione di tale patologia a questo livello. Questi, per la maggior parte, mettono in luce che medici di medicina generale, personale sanitario e anche pediatri incontrano difficoltà nel riconoscimento della diagnosi, nel trattamento con adrenalina (modalità e dose di somministrazione) e nella successiva prescrizione di adrenalina autoiniettabile <sup>5</sup>. Pertanto è necessaria una maggiore consapevolezza tra gli operatori sanitari che dovrebbero ricevere adeguata formazione per la diagnosi e il trattamento.

Secondo quanto emerge dalle ultime linee guida sull'Anafilassi della Società Australiana di Immunologia ed Allergologia Clinica, sarebbe utile dotare ciascun paziente di un *action plan* tascabile in cui vengano esplicitati i provvedimenti da attuare in caso di reazione anafilattica <sup>6</sup>.

Altro spunto di riflessione, in particolare per un pediatra, che emerge dalla *Review* in esame, è che gli adolescenti sono a maggior rischio di reazioni anafilattiche per il loro atteggiamento incline alla trasgressione di regole e restrizioni e per il ritardo nella richiesta di aiuto. Potrebbe quindi essere utile per migliorare la compliance e l'outcome fornire materiale educativo ai pazienti e ai genitori anche attraverso l'utilizzo di Internet, di social media e di applicazioni mobili, come è stato dimostrato in qualche recente studio <sup>7</sup>.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Alvarez-Perea A, Tanno LK, Baeza ML. How to manage anaphylaxis in primary care. *Clin Transl Allergy* 2017;7:45.
- <sup>2</sup> Panesar SS, Javad S, De Silva D, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy* 2013;68:1353-61.
- <sup>3</sup> Simons FER, Arduso LR, Bilò M, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2014;7:9.
- <sup>4</sup> Mayorga C, Celik G, Rouzaire P, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2016;71:1103-34.
- <sup>5</sup> Kastner M, Harada L, Wasserman S. Gaps in anaphylaxis management at the level of physicians, patients, and the community: a systematic review of the literature. *Allergy* 2010;65:435-44.
- <sup>6</sup> ASCIA Guidelines 2017. Acute management of anaphylaxis.
- <sup>7</sup> Gallagher M, Worth A, Cunningham-Burley S, et al. Strategies for living with the risk of anaphylaxis in adolescence: qualitative study of young people and their parents. *Prim Care Respir J* 2012;21:392-7.