Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

RIAP

Organo Ufficiale della Società Italiana
di Allergologia e Immunologia Pediatrica

In questo numero:

editoriale

allergologia
Allergie: breve storia e pietre miliari

pneumologia
Salbutamolo nella riacutizzazione asmatica: domande frequenti

Tutto quello che c'è da sapere (o quasi) sulla sindrome delle apnee ostruttive del sonno in età pediatrica

caso clinico
Cross-reattività tra acari della polvere e crostacei: come districarsi?

controversie in allergologia pediatrica
CONTROVERSIA 3: Allergia respiratoria: l'immunoterapia specifica è utile nella prevenzione dell'asma?
CONTROVERSIA 4: Allergia a farmaci: le prove allergiche per le reazioni cutanee maculo-papulari ad antibiotici beta-lattamici sono utili?

letto e commentato
Cesarean delivery, preterm birth, and risk of food allergy: Nationwide Swedish cohort study of more than 1 million children

due 2019 ▪ anno XXXIII

www.riaponline.it

PACINI EDITORE MEDICINA

Organo Ufficiale della Società Italiana
di Allergologia e Immunologia Pediatrica

RIAP

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico
Giampaolo Ricci

Co-Direttore Editoriale e Scientifico
Salvatore Barberi

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

Segreteria Scientifica
Carla Mastrorilli

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente
Gian Luigi Marseglia

Past President
Marzia Duse

Vice Presidenti
Domenico Minasi
Michele Miraglia Del Giudice

Tesoriere
Fabio Cardinale

Consiglieri
Carlo Caffarelli, Mauro Calvani, Alberto Martelli,
Giovanni Battista Pajno, Mariangela Tosca

Revisori dei conti
Elena Chiappini, Sara Manti

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

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

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

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

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

Stampa
Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

Seguici su www.facebook.com/pacinimedicina

due 2019 ▪ anno XXXIII

www.riaponline.it

PACINI
EDITORE
MEDICINA

RIAP

INDICE due 2019

editoriale

Giampaolo Ricci, Salvatore Barberi 1

allergologia

Allergie: breve storia e pietre miliari
Alberto Vierucci..... 2

pneumologia

Salbutamolo nella riacutizzazione asmatica: domande frequenti
Manuela Seminara, Ahmad Kantar 15

Tutto quello che c'è da sapere (o quasi) sulla sindrome delle apnee ostruttive del sonno in età pediatrica
Marcella Gallucci, Emanuela di Palmo, Luca Bertelli, Giampaolo Ricci 26

caso clinico

Cross-reattività tra acari della polvere e crostacei: come districarsi?
Elisabetta Calamelli, Valentina Piccinno, Laura Serra, Paolo Bottau 33

controversie in allergologia pediatrica

CONTROVERSIA 3: Allergia respiratoria: l'immunoterapia specifica è utile nella prevenzione dell'asma?

CONTROVERSIA 4: Allergia a farmaci: le prove allergiche per le reazioni cutanee maculo-papulari ad antibiotici beta-lattamici sono utili?
Junior Member SIAIP 35

letto e commentato

da: Angelica Santoro

Cesarean delivery, preterm birth, and risk of food allergy: Nationwide Swedish cohort study of more than 1 million children
N. Mitselou, J. Hallberg, O. Stephansson, et al..... 44

OPEN ACCESS

www.riaponline.it

Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro. L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, segreteria@aidro.org, http://www.aidro.org. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 e adeguamenti al Regolamento UE GDPR 2016 (General Data Protection Regulation) a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore Srl - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa. Per ulteriori approfondimenti fare riferimento al sito web http://www.pacinieditore.it/privacy/. Nota dell'Editore: http://www.riaponline.it/la-riap/
Aut. Trib. di Pisa n. 14/86 dell'11/11/86 - Finito di stampare nel mese di maggio 2019 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Pisa

RIAP

Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
due 2019 ▪ 1

editoriale

Questo secondo numero del 2019 della RIAP è legato al nostro congresso annuale, il XXI Congresso Nazionale della SIAIP per l'appunto.

Per questo la struttura della rivista è in parte modificata: abbiamo il piacere di avere all'interno della Rivista, una rivisitazione della storia dell'Allergologia Pediatrica con riferimento anche alla storia della nostra Società, da parte del prof. Alberto Vierucci. Chi meglio di lui poteva descrivere i percorsi di un'avventura iniziata molti anni fa e che ha avuto negli ultimi decenni un impatto importante nella ricerca e nella gestione del sistema sanitario. Del resto non si può "guardare e andare verso il futuro" se non abbiamo ben chiara la storia che ci ha preceduto.

Un contributo di particolare interesse è stato apportato dal gruppo di Ahmad Kantar sul salbutamolo: è una molecola che tutti conosciamo ma che forse non sempre usiamo tenendo conto di parametri di farmacocinetica e farmacodinamica.
Pensiamo che anche oggi, momento in cui le ultime linee guida GINA 2019 sembrano mettere apparentemente in disparte tale farmaco, un'approfondita conoscenza nella gestione di questo presidio sia importante per ogni pediatra e in particolare per chi deve curare i bambini asmatici. Le modalità con cui hanno voluto proporci il loro contributo dovrebbero facilitare le risposte alle più frequenti domande.

Un interessante contributo è quello sulla sindrome delle apnee ostruttive nel sonno in età pediatrica.
Diversi specialisti, specie otorinolaringoiatri, sono interessati a escludere problematiche ostruttive respiratorie che possono determinare, nei bambini, importanti episodi di desaturazione nel sonno, con conseguenze rilevanti dal punto di vista clinico.

Non vogliamo dimenticare la presentazione di un caso clinico del gruppo di Imola di Paolo Bottau: la lettura dei casi clinici è sempre stimolante e come in questo caso aiuta a districarsi nelle cross-reattività fra acari e crostacei.

Un caro saluto a tutti nella speranza di incontrarci personalmente a Milano per condividere un importante evento scientifico e relazionale tra colleghi e amici.

Giampaolo e Salvatore

OPEN ACCESS © Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

RIAP
Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
due 2019 ▪ 2-14

Allergie: breve storia e pietre miliari

Alberto Vierucci

Professore Emerito di Pediatria e Immunologia Clinica, Università degli Studi di Firenze

Introduzione

Questo tema ci porta a considerare citazioni e ricerche che iniziano addirittura negli anni 3000 a.C. Pertanto sono state selezionate alcune pubblicazioni o storie che hanno avuto un impatto importante. Nella bibliografia vengono citati articoli o monografie consultabili per eventuali approfondimenti. Una preferenza è stata riservata a pubblicazioni atte a migliorare la cultura allergologica pediatrica, soprattutto italiana. A questo riguardo la SIAIP e la RIAP hanno avuto, da anni, un compito fondamentale. La RIAP, già nel 2013, pubblicò a cura della redazione un interessante articolo dal titolo *Allergia: pietre miliari*, che risvegliò l'interesse su questa storia poi trattata nello stesso anno al congresso della SIAIP organizzato a Napoli da M. Miraglia del Giudice. In questa breve storia, ovviamente, non saranno citate molte ricerche; pertanto, per successivi approfondimenti, si rinvia ad alcuni testi che trattano l'argomento in modo sistematico.

Alla ricerca di una terminologia e dei protagonisti

Le cellule

Paul Ehrlich (1854-1915)

Nel 1879 presentava, in una riunione della Società di Fisiologia di Berlino, i suoi risultati ottenuti su cellule ematiche utilizzando vari tipi di coloranti (come anilina acida e basica) e lo studio morfologico. Con queste metodiche localizzò cellule ematiche contenenti granuli (come eosinofili, basofili, mastociti, neutrofili) e linfociti. Inoltre, individuò il ruolo dei mastociti nell'infiammazione.

Anafilassi, allergia e atopia

Il più antico esempio di **anafilassi** potrebbe essere quello occorso al re dell'Egitto Menfis ucciso da una puntura di vespa fra il 3640 e il 3300 a.C. Nel 1902 Portier e Richet descrissero il fenomeno dell'*anafilassi* (dal greco: *non protezione*) in cani in cui erano state somministrate tossine di anemone marino. Successivamente venne descritta anche nell'uomo dopo iniezioni di siero di cavallo usato per l'immunizzazione passiva contro difterite e tetano.

Corrispondenza

Alberto Vierucci
E-mail: vierucci@unifi.it

OPEN ACCESS © Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

Charles Robert Richet (1850-1935)

Ottenne il Premio Nobel nel 1913 per le sue scoperte sull'anafilassi. Di personalità versatile e cultura poliedrica, fu un eccellente batteriologo, patologo e statistico. Fu anche poeta, novelliere, storico, psicologo, parapsicologo, filosofo, bibliografo e… pacifista.

Clemens von Pirquet (1874-1929)

Pediatra austriaco, fu il primo a usare nel 1906 il termine **allergia** (dal greco: *alterata reazione*) per descrivere una serie di sintomi comparsi in alcuni malati di difterite trattati con un siero di origine equina. Fu il primo a coniare il termine **allergene** e ne intravide il rapporto con l'asma.
Già nel 1905, col proprio studente Bela Schick, aveva descritto la "malattia da siero" in bambini in cui era stato iniettato un antisiero di origine equina.
Lo schema dell'idea originale di allergia sviluppato da von Pirquet nel 1906 considerava che in presenza di un contatto con un antigene (germi, pollini, alimenti ecc.) si verificasse un cambiamento nella reattività immunologica. Questo cambiamento (allergia) poteva indurre una risposta protettiva o dannosa: quella protettiva rendeva immune l'individuo verso l'antigene, mentre la dannosa provocava segni e sintomi dopo il contatto. La prima risposta è nota come "immunità", la seconda come "ipersensibilità". Entrambe sono le estremità dello stesso processo fisiologico e possono anche sovrapporsi.
Pediatra famoso, cresciuto culturalmente nella clinica pediatrica dell'Università di Vienna e poi cattedratico alla Johns Hopkins negli USA, tornava a Vienna, nel 1911, con la carica di cattedratico e direttore della pediatria universitaria: quella cattedra, allora, era considerata la più prestigiosa al mondo.
Nel 1908 ideò lo *skin test* per la tubercolina, capace di identificare soggetti che erano andati incontro all'infezione e risultavano poi, nella maggior parte dei casi, asintomatici, ma a rischio di futura malattia.
Era considerato un genio dai suoi collaboratori. Lavorò fino al 1929 e morì suicida, con la moglie, a 55 anni.

Arthur F. Coca (1875-1959), Robert A. Cooke (1880-1960)

Usarono per la prima volta, nel 1921, durante un congresso a Washington, il termine **atopia** per descrivere la predisposizione genetica per rinite, asma e dermatite atopica. Successivamente, in campo medico, ha significato la predisposizione genetica a sviluppare patologie IgE mediate. L'atopia è una patologia genetica conosciuta fin dai tempi più antichi, tant'è vero che forse anche Giulio Cesare e Ottaviano Augusto ne furono affetti (in base alle testimonianze di Svetonio, riportate nell'opera *De Vita Caesarum*).
Anche Britannico, figlio dell'imperatore Claudio e di Messalina, era un atopico (allergico al cavallo). Quando cavalcava gli "occhi si gonfiavano al punto che non poteva vedere dove andava". Evidentemente si trattava di rinocongiuntivite allergica.
Robert A. Cooke svolse anche le seguenti attività:

- 1911, descrisse il metodo della intradermo-reazione;
- 1916, descrisse la trasmissione ereditaria delle malattie allergiche;
- 1919, organizzò la prima clinica allergologica al New York Hospital;
- 1925, scoprì gli anticorpi bloccanti in pazienti trattati per pollinosi;
- infine, introdusse anche la "iposensibilizzazione" per gli allergici ai pollini.

Successivamente sono state considerate fra le malattie atopiche oltre all'anafilassi, asma e rinocongiuntivite anche:

- dermatite atopica;
- alcuni tipi di orticaria;
- sindrome orale allergica e allergia alimentare;
- allergie cutanee da acari, cimici e insetti;
- allergia a farmaci;
- esofagite eosinofila.

Il termine allergia è stato considerato anche "in strada" a significare avversione e antipatia. In realtà da un punto di vista scientifico dovrebbe applicarsi dopo la scoperta delle IgE a *patologie IgE mediate*.

Patologie allergiche: dermatite atopica

A suo tempo anche la dermatite atopica è stata considerata una patologia prevalentemente allergica dal momento che una alta percentuale dei casi presentava anticorpi IgE verso allergeni alimentari o inalanti (Sampson, 1983; Vierucci et al., 1989).
Nella pediatria italiana un apporto alla conoscenza di questa malattia è stato fornito dagli studi di E. Gal-

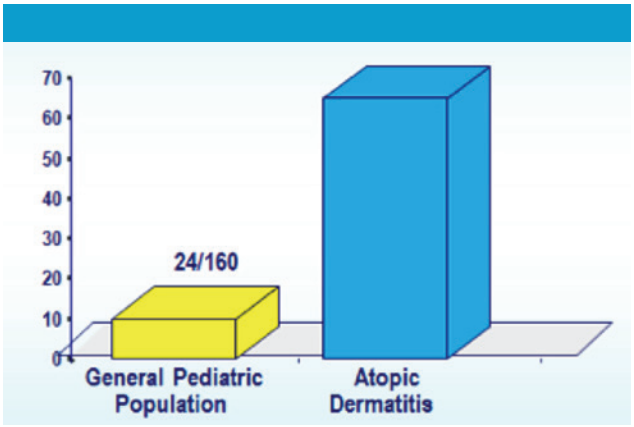


Figura 1. Frequenza dei test cutanei positivi ad allergeni in bambini con dermatite atopica (colonna blu) e nei bambini che non presentano questa patologia (colonna gialla) (da Vierucci et al., 1989, mod.).

li, G. Ricci e A. Boner. Inizialmente questa patologia era considerata allergica, data l'alta frequenza di test cutanei positivi per allergeni. La scoperta del ruolo della filaggrina nel mantenere l'integrità della barriera cutanea e l'osservazione che la sua anormalità o carenza permette il passaggio cutaneo di microbi e allergeni con conseguenze patologiche hanno fatto rivedere questa patologia sotto una luce dermatologica (Fig. 1).

Patologie allergiche: asma e rinocongiuntivite

Ippocrate di Kos (460-377 a.C.)

Descrisse l'asma come un attacco bronchiale più grave della semplice dispnea. Sostenne l'esistenza di elementi biologici: bile gialla, bile nera, sangue e flemma (quest'ultima, secondo alcune interpetrazioni attuali, potrebbe identificarsi con le IgE). La prevalenza di uno di questi elementi determinerebbe il tipo di personalità e di patologia (la flemma nel caso dell'asma).
Questa condizione veniva comparata a una convulsione epilettica e considerata come una punizione divina.

Claudio Galeno (129-199 d.C.)

Fu un sostenitore dei concetti di Ippocrate. Molto autorevole a Roma come medico di Marco Aurelio. Per eliminare gli elementi dannosi alla salute creò la tecnica del "cupping" (cioè la creazione di piccoli vuoti cutanei e il salasso). Queste tecniche sono state impiegate fino ai primi anni del XX secolo.

Cornelio Aurelio Celso (circa 14 a.C. - 37 d.C.)

Descrisse, tra il 25 e il 34 d.C., nel *De Re Medica*, la "Difficultas Spirandi" e la curava con salassi, crescione bianco fritto e miele.

Areteo di Cappadocia (120-200 d.C.)

A riguardo dell'asma, affermava che "la parte materiale del male è costituita dal formarsi di umori densi". Le femmine, che hanno una costituzione fredda e umida, sono più soggette degli uomini all'asma mentre i bambini guariscono più facilmente in virtù del calore sviluppato dalla crescita.

Girolamo Cardano (1511-1571)

Nato a Pavia, fu astrologo, attore drammatico, matematico e medico. Fu chiamato dall'arcivescovo di St. Andrews in Scozia a curare la sua grave patologia asmatica prevalentemente notturna.
Ordinò all'arcivescovo di togliere il materasso di piume e usare coperte di seta (presenza di acari nelle piume del materasso), lo mise a dieta e consigliò docce d'acqua (ebbe uno strepitoso successo) e fu ricompensato con ben 1.800 corone d'oro, inoltre fu ricevuto dai Reali d'Inghilterra.
È stato l'inventore dell'omonimo giunto meccanico ancora in uso in campo automobilistico.

Thomas Willis (1621-1675)

Noto per i suoi studi sul circolo cerebrale fu il primo a descrivere il broncospasmo dovuto a "crampi delle fibre di movimento del polmone e del diaframma".
Fu anche il primo a descrivere la glicosuria diabetica assaggiando le urine e trovandole "meravigliosamente dolci!".

Bernardino Ramazzini (1633-1714)

Nato a Carpi, fu professore di medicina teorica all'Università di Padova. Autore del libro *De morbis artificum*.
Si dedicò alla medicina preventiva soprattutto sui luoghi di lavoro.
Dimostrò un rapporto fra polveri organiche e asma e fra esercizio fisico e asma. È considerato il padre della medicina del lavoro e dello sport.

Bernard-Jean Antoine Marfan (1858-1942)
Ha descritto l'esistenza di asma anche nel bambino, sottolineando la presenza di dispnea sibilante prevalentemente espiratoria.

Francis M. Rackermann (1887-1973)
Laureato all'Harward College all'età di 14 anni, è stato considerato il più grande esperto statunitense di asma e allergia, pubblicando oltre 170 lavori a riguardo.

William Osler (1849-1919)
Medico canadese, definito il padre della medicina moderna, patologo, storico e scrittore, ha lavorato a lungo a Baltimora e Oxford. Intuì il ruolo dell'infiammazione nell'asma. Sperimentò l'uso dell'ossigeno-terapia, della Belladonna, del Cloroformio e dello Stramonio.

Per quanto attiene alla *spirometria* si considera precursore *Giovanni Alfonso Borelli (1608-1679)* che effettuò le prime misure dei volumi polmonari.

Leonardo Botallo (1511-1571)
Riguardo alla rinocongiuntivite, la prima segnalazione è stata effettuata da Leonardo Botallo, che nel 1565 descrisse i sintomi della rinite allergica stagionale in corrispondenza della fioritura delle rose, per cui chiamò questa sintomatologia col nome di "catarro da rose", denominazione poi risultata errata in quanto il polline delle rose non è anemofilo (cioè trasportato dal vento per raggiungere l'apparato respiratorio).

John Bostock (1773-1846)
Ha effettuato la prima descrizione scientifica della rinocongiuntivite da pollini. Nel 1819 comunicò alla *Royal Medical Society* inglese l'esistenza di una patologia a carico di naso e occhi nel periodo primaverile-estivo dovuta al fieno. Descrisse anche il suo caso personale e chiamò questa patologia col nome di "febbre da fieno" (*hay fever*). In realtà, la rinocongiuntivite non è caratterizzata dalla presenza di febbre.

Una patologia particolare, di interesse oculistico, è rappresentata dalla *chertato-congiuntivite "vernal"* caratterizzata dalla presenza di cellule Th2 nelle lacrime e nella congiuntiva. Sono presenti anche le citochine IL3, IL5, IL6 ed eosinofili. Tutto questo suggerirebbe uno stato di atopia ma la presenza di IgE è stata rinvenuta solo raramente. Terapie anti-infammatorie a base di corticosteroidi sono risultate efficaci ma la durata del trattamento deve essere molto breve.
Pucci et al. sono ricorsi all'uso locale di ciclosporina in gocce, anche per lunghi periodi, con ottimi risultati.

La ricerca delle "reagine"
Per lungo tempo si è cercato di individuare la proteina capace di determinare le situazione clinica di ipersensibilità fino ad allora identificata nelle *reagine* da Coca e Cooke nel 1921.

La reazione di Prausnitz e Kustener
Questi ricercatori tedeschi hanno descritto il trasferimento della ipersensibilità immediata da siero. L'iniezione intradermica del siero di Kustener, allergico al pesce, sul braccio di Prausnitz, determinava una reazione cutanea immediata se messa a contatto con le proteine del pesce. La proteina presente nel siero, capace di trasferire la sensibilizzazione era sospettata essere "reagina" da Coca e Cooke.

La scoperta delle IgE
Nel 1960 i coniugi giapponesi Ishizaka (Fig. 2), ricercatori presso l'Università di Denver (Colorado, USA), tentarono di identificare l'agente responsabile della re-

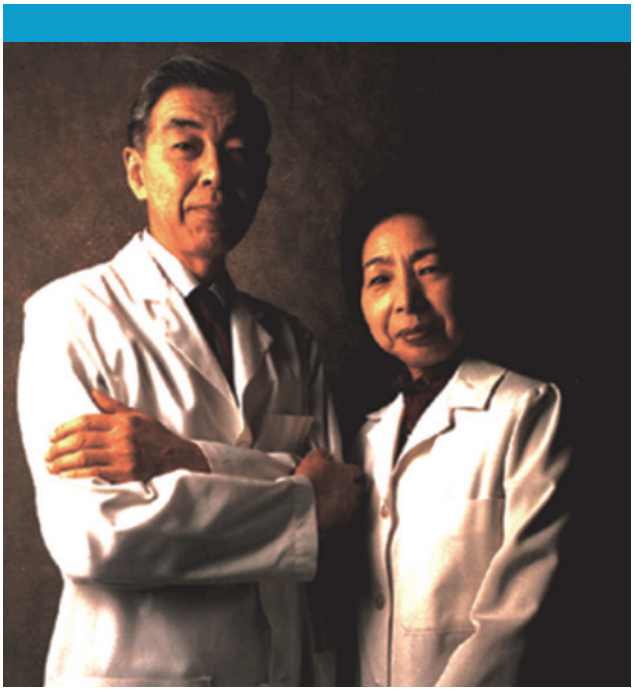


Figura 2. Kimishige Ishizaka e Teruko Ishizak.

azione P-K. Alla fine, conclusero che questa proteina fosse l'immunoglobulina IgA, ma poco dopo realizzarono che si trattava, invece, di un'impurità presente nel siero in esame.
La "reagina" risultò difficile da isolare in quanto presente nel sangue a una concentrazione inferiore a 1 microgrammo/ml.
Gli stessi ricercatori nel 1967 prepararono un antisiero verso il plasma di un soggetto fortemente allergico all'ambrosia. Dopo aver eliminato dall'antisiero gli anticorpi per le immunoglobuline note (IgA, IgG, IgM e IgD), il precipitato ottenuto dalla reazione antisiero/siero del paziente, dava ancora una reazione di Prausnitz-Kustener. Inoltre, il complesso risultava capace di legare l'ambrosia marcata. Chiamarono questa proteina, simile ad una immunoglobulina e fino ad allora indicata come "reagina", col nome di "immunoglobulina E" (E = eritema).

S.G.O. Johansson (vivente)

Descrisse nel 1967 un paziente affetto da mieloma che risultò contenere grandi quantità di reagine e lo chiamò "IgND". In un incontro avvenuto a Losanna nel 1968 con Ishizaka, Johansson ebbe modo di costatare che si trattava della stessa immunoglobulina poi ufficialmente denominata IgE.
Le IgE sono immunoglobuline che presentano una regione Fab e una Fc con due catene leggere e due pesanti e hanno un'analogia con le IgG del 30% nella composizione aminoacidica (Fig. 3).

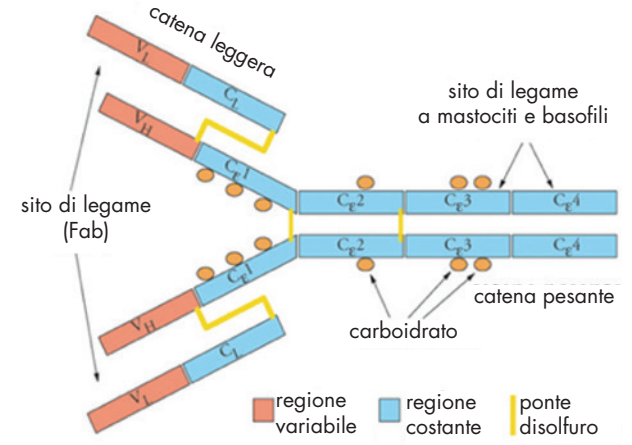


Figura 3. Immunoglobuline IgE, struttura.

Presentano le seguenti caratteristiche:

- peso molecolare di 190.000 A;
- non fissano il complemento;
- non danno agglutinazione;
- non esistono sottoclassi;
- sono termolabili (vengono distrutte alla temperatura di 56°C per 30');
- non vengono trasmesse per via transplacentale.

I recettori delle IgE

Le IgE hanno come target recettori ad alta affinità (FCεRI), localizzati su mastociti e basofili e recettori a bassa affinità (FCεRII o CD 23) presenti sui linfociti B. La fissazione delle IgE su questi recettori è responsabile della liberazione dei mediatori dell'infiammazione determinando, insieme agli eosinofili, le reazioni di ipersensibilità.

Le IgE esercitano una immunità solo contro allergeni proteici?

Esiste un'attività IgE contro un carboidrato del tipo galattosio-α-1.3 galattosio (*α-gal. syndrome*).
Questo tipo di allergia è stato notato dopo punture da parte di alcune zecche soprattutto presenti nel Nord Europa. I sintomi si manifestano dopo molte ore.
È stata descritta una reazione con carne di primati con manifestazioni orticariodi e addirittura anafilassi.
I sintomi si manifestano dopo molte ore e quindi si differenziano da quelli allergici di tipo immediato (Wilson, Platts-Mills, 2019).

I mastociti e IgE nella difesa contro i veleni

IgE e mastociti possono contribuire alle difese dell'organismo contro alcuni veleni come quelli degli artropodi e dei rettili. L'effetto favorevole si avrebbe soprattutto al primo contatto.
Oltre alle IgE, l'immunità innata legata ai mastociti agirebbe grazie al contenuto dei granuli ricchi di mediatori (Galli et al., 2016).

La scoperta degli acari della polvere

R. Woorhost (1915-2005)

Dopo la dimostrazione da parte di R.A. Coke dell'allergia alla polvere domestica, l'olandese R. Woorhost, in collaborazione con M. Boezman, descrisse la presenza di dermatofagoidi nella polvere.

La scoperta fu comunicata nel 1968 al Congresso di Allergia e Immunologia Clinica di Berlino. Questi allergeni sono poi risultati i maggiori responsabili delle allergie respiratorie, particolarmente nell'infanzia, e sono ancora alla base della prevenzione ambientale (Fig. 4).

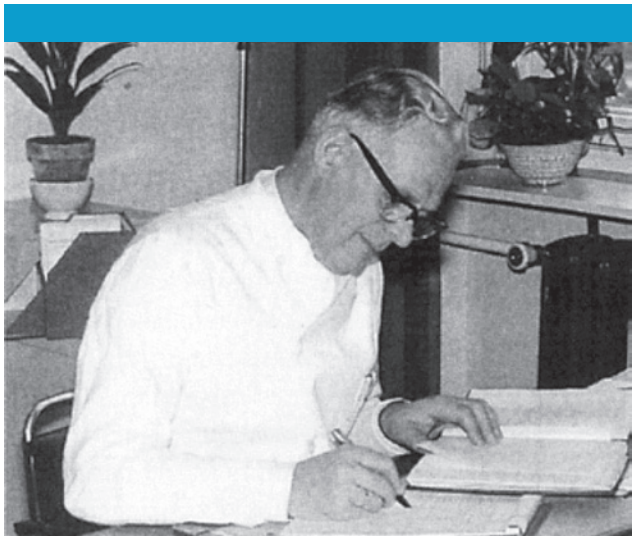


Figura 4. R. Woorhost.

La scoperta dei linfociti Th1 e Th2

R. Coffman, R. Mosmann

Hanno dimostrato nel topo, la presenza di due tipi di linfociti T-CD4+ e denominati Th1e Th2. Questa scoperta, comunicata a un congresso tenutosi a Boston nel 1986, ha costituito un evento straordinario nella comprensione delle risposte immunologiche con particolare riguardo a quelle allergiche.

Sergio Romagnani (1938-vivente)

Questo ricercatore fiorentino descriveva la presenza dei due sottotipi linfocitari Th1 eTh2 anche nell'uomo e identificava nella citochina IL-4 un fattore essenziale nello sviluppo dei Th2 e quindi delle IgE coinvolte nella patologia atopica. È stato fra i primi a formulare anche l'ipotesi igienica dell'aumento delle allergie.

Alcune conseguenze funzionali associate alle IgE

Come ben noto, le IgE sono associate alle malattie allergiche: quando un allergene specifico determina una sensibilizzazione, nei nuovi incontri, determina una reazione di ipersensibilità, spesso con effetto immediato. Tuttavia non è ancora chiara la funzione delle cosiddette IgE "naturali", presenti ma non dannose, eppure in grado di associarsi a immunodeficit e infezioni come nella *sindome da Iper-IgE* o *sindrome di Giobbe*.

Allergia alimentare

Una prima descrizione di questa patologia si deve a Ippocrate (460-377 a.C.) che riferiva reazioni avverse nei confronti dell'ingestione di formaggio.

Tuttavia, in un poema di Lucrezio veniva osservato che "quello che è cibo per una persona può essere per altri un estremo veleno"("Quod Aliis cibus est aliis fuit acre venenum", Titus Lucretius Caro – 94-14 a.C. –, *De Rerum Naturae*, Lib. IV, 637).

Rassegne e approfondimenti recenti in campo pediatrico su questo tipo di patologia sono stati effettuati da H.A. Sampson e in Italia da A. Fiocchi ed E. Galli.

Gli alimenti più frequentemente responsabili di reazioni allergiche dopo la loro ingestione sono: latte, uovo, arachidi, grano, frutta e pesce.

Si deve a de Martino et al. (1990) uno dei primi studi riguardante l'allergia verso le varie specie di pesce e la loro cross-reattività.

Rapporti fra allergia alimentare ed asma sono stati segnalati da Novembre et al. (1990). Successivamente sono state descritte cross-reattività fra allergeni inalanti e alcuni alimenti.

Come riportato nel capitolo dell'immuno-terapia, per alcuni di questi allergeni (latte e uovo) viene praticata una immuno-terapia specifica.

Questo anche allo scopo di non ricorrere a "diete di eliminazione" per alimenti necessari e utili a evitare rischi di anafilassi.

Diagnostica

Charles Harrison Blackley (1820-1900)

Nel 1869 fu il primo a utilizzare la tecnica dei test cutanei per la diagnosi allergologica delle pollinosi.
Si deve a C. von Pirquet un test cutaneo per la tubercolina. Successivamente, l'utilizzazione dei test cutanei (*prick-test*) per la diagnostica allergologica sono stati diffusamente impiegati dopo lo studio dell'inglese J. Pepys pubblicato su Lancet nel 1968. Questi test hanno avuto una grande diffusione grazie anche alla facilità della loro esecuzione.
Tuttavia, la caratterizzazione delle IgE era già stata effettuata immediatamente dopo la loro scoperta nel 1967 utilizzando metodiche radio-immunologiche (test *Rast* e *Rist*) messe a punto da Rosalyn Yellow (1921-2011), Premio Nobel nel 1977.
La storia della diagnostica allergologica inizia con i test di provocazione fino all'uso di molecole ricombinanti (ISAC) (Fig. 5).
L'uso dell'*atopy patch test*, molto praticato in dermatologia, soprattutto nello studio della dermatite atopica, trova solo raramente impiego in pediatria.
I test di provocazione orale in doppio cieco con placebo risultano ancora utili per una diagnosi certa di allergia alimentare. Tuttavia, per evitare di ricorrere a questi test, talvolta capaci di determinare fenomeni anafilattici, H.A. Sampson proponeva, nel 2001, il dosaggio della concentrazione di IgE specifiche per almeno 4 allergeni alimentari maggiori (latte, uovo, arachidi e pesce) in modo da predire l'allergia sintomatica in una popolazione pediatrica. Più recentemente, questa pratica è stata molto discussa e forse richiederebbe lo studio di casistiche in popolazioni diverse.

Immunoterapia specifica

Leonard Noon (1878-1913)

Laureato a Cambridge, lavorò in vari Istituti inglesi come batteriologo (noto per le sue ricerche sulla tossina tetanica). Insieme a John Freeman stabilì le basi dell'*immunoterapia specifica* utilizzando dosi crescenti di allergene in modo da controllare o ridurre i sintomi allergici. La sua ricerca dal titolo *Prophilactic Inoculation Against Hay Fever* fu pubblicata nel 1911 su Lancet (vol. I, p. 1572) (Fig. 6).
La tecnica dell'immunoterapia è stata applicata sia nella patologia allergico-respiratoria che, recentemente, nell'allergia alimentare.
Si è discusso a lungo dei meccanismi di azione di questa pratica arrivando alla conclusione che le modificazioni immunologiche conseguenti alla somministrazione di un allergene dovrebbero determinare verso lo stesso uno stato di tolleranza immunologica che, ovviamente, riduce l'azione delle IgE.
Recentemente sono stati studiati i meccanismi dell'immuno-terapia (Sahin et al., 2016).
Secondo Pajno et al. (2017) questa pratica determina:

- diminuzione delle IgE;
- aumento delle IgG specifiche;
- modificazione del bilancio Th1/Th2, a favore del Th1;
- espansione di un tipo cellulare con caratteristiche inibitorie-allergene specifiche costituito dalle cellule T-regolatorie.

A queste azioni immunologiche consegue una riduzione dei sintomi, una riduzione del consumo dei farmaci e una riduzione delle complicanze e della spesa sanitaria.

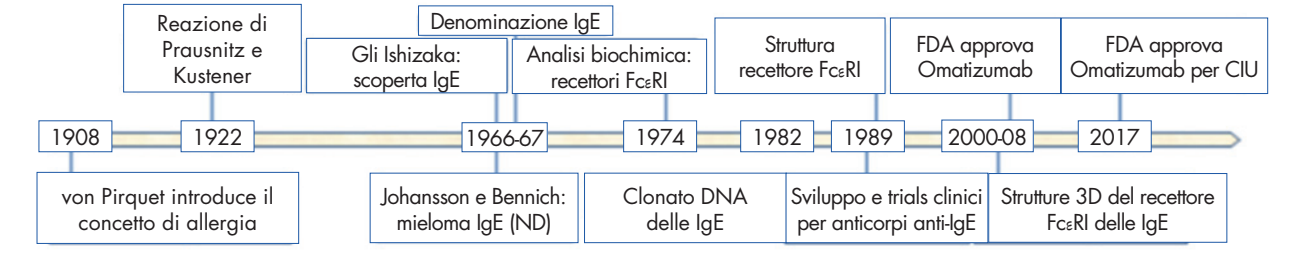
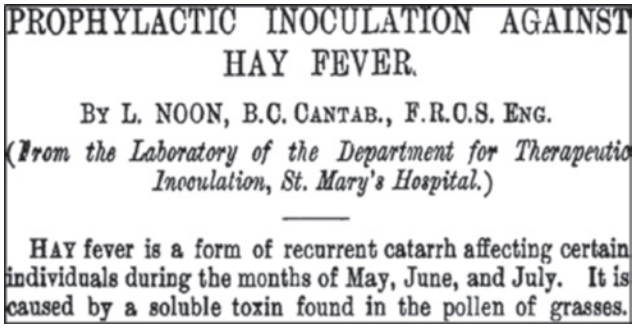


Figura 5. Storia della diagnostica allergologica.



PROPHYLACTIC INOCULATION AGAINST HAY FEVER.

By L. NOON, B.C. Cantab., F.R.C.S. Eng.

(*From the Laboratory of the Department for Therapeutic Inoculation, St. Mary's Hospital.*)

Hay fever is a form of recurrent catarrh affecting certain individuals during the months of May, June, and July. It is caused by a soluble toxin found in the pollen of grasses.

Figura 6. Leonard Noon.

Per quanto attiene all'immunoterapia nei confronti delle allergie alimentari, va riconosciuta l'importanza degli studi italiani. Infatti, il gruppo di Canonica et al. dimostrava, nel 1997, con l'uso di allergeni alimentari marcati e la via sub-linguale, che questi potevano raggiungere cellule immuno-competenti e quindi indurre una tolleranza analoga a quella osservata dopo il raggiungimento dell'apparato gastro-enterico.
Già Patriarca et al. nel 1984 avevano pubblicato uno dei primi lavori sull'argomento. In campo pediatrico i primi studi sono stati effettuati da Meglio et al. nel 2004 e poi da Longo et al. nel 2008 e Dello Iacono et al. nel 2012, utilizzando, rispettivamente, il latte vaccino e l'uovo. Poi questa pratica è stata estesa ad altri allergeni come le arachidi, soprattutto in USA.

La scoperta dei farmaci anti-allergici

Lo studio dei farmaci anti-allergici ha tenuto conto del fatto che per avere l'allergia clinica occorre che le IgE, legandosi a recettori presenti soprattutto su mastociti e basofili, quando incontrano un allergene specifico, determinano la liberazione di mediatori infiammatori quali: istamina, leucotrieni e prostaglandine.
La ricerca si è orientata verso la produzione di farmaci capaci di bloccare i suddetti mediatori.
Fra questi un ruolo fondamentale è stato svolto dall'adrenalina e subito dopo dagli antistaminici, ma già Priestley nel 1775 aveva scoperto l'uso dell'ossigeno.

G.B. West (1914-1990)

Immuno-farmacologo inglese che scoprì nel 1952, insieme a J.F. Riley, la presenza di istamina in un mastocitoma presente in un cocker spaniel. I granuli del mastocita erano la fonte principale di questa amina, scoperta da H. Dale nel 1911. Ricerche successive dimostrarono il ruolo dell'istamina nell'infiammazione allergica.

Daniel Bovet (1907-1992)

Premio Nobel per la Medicina 1957. Svizzero di nascita, francese per formazione scientifica (Farmacologia: 20 anni trascorsi all'Institute Pasteur), italiano per scelta (dopo aver sposato l'italiana Filomena Nitti, sua stretta collaboratrice). Dal 1969 al 1976 diresse l'Istituto Superiore di Sanità a Roma. Insieme ad Albert Staub, nel 1937 descrisse l'azione antistaminica della Timossietildietilamina, sostanza dotata anche di azione anti-anafilattica e anti-allergica.

Farmaci β-2 stimolanti

Fra i simpaticomimetici, come broncodilatatori, tra i primi a essere impiegati, oltre all'adrenalina, figura l'*Efedrina* estratta da una pianta di nome *Ephedra*, che in Cina era già nota dal 3100 a.C. col nome di *Ma-Huang* ed era impiegata nelle patologie e affezioni polmonari. Fu usata anche da Plinio il Vecchio per la cura delle patologie respiratorie da polline. Il fisiologo cinese Chen, che lavorava negli Stati Uniti, sperimentò nel 1923 un decotto della Ma-Huang sul cane, con ottimi risultati.
Nel 1926 fu impiegata nell'asma bronchiale per le sue proprietà broncodilatatrici.

L'*Adrenalina* veniva sperimentata per la prima volta nell'asma bronchiale da J.G.M. Bullowa e D.M. Kaplan.

L'*Efedrina* veniva impiegata per la prima volta da K.K. Chen e C.E. Smith.

Il *Salbutamolo* veniva sperimentato da M.C. Kennedy e W.T. Simpson.

La scoperta dei cortico-steroidi

Questa scoperta, effettuata da E.C. Kendall, T. Reichstein e P.S. Hench (Fig. 7) nel1948, ha costituito una pietra miliare nella terapia dell'infiammazione, anche allergica.
Nel 1948, con E.C. Kendall, P.S. Hench utilizzò con successo un ormone surrenale (successivamente noto come *cortisone*) per il trattamento dell'artrite reumatoide. Con E.C. Kendall e T. Reichstein ricevette il Premio Nobel nel 1950 per la scoperta degli ormoni surrenali e della loro struttura e funzione.
Successivamente, grazie al suo potenziale anti-infiammatorio, il cortisone è stato impiegato nelle patologie allergiche.

La scoperta degli anti-infiammatori non steroidei

Sir John R. Vane (1927-vivente)
Farmacologo inglese. Premio Nobel nel 1982. Insieme a B.I. Samuelson e S.K Bergstrom ha descritto i meccanismi di inibizione delle prostaglandine da parte dei farmaci simili all'aspirina, dimostrandone le proprietà anti-piretiche, anti-infiammatorie e anti-dolorifiche.

Bengt I. Samuelsson (1934-vivente)
Premio Nobel nel 1982 per la scoperta delle prostaglandine e dei leucotrieni (in passato conosciuti come: *slowing reacting substance of anaphylaxis*), sostanze implicate in processi infiammatori e allergici come rinite e asma. La scoperta ha permesso la sintesi degli anti-leucotrieni.

Gli anticorpi anti-IgE (Omalizumab)

Questi anticorpi costituiscono un nuovo approccio nel trattamento delle allergie. Esplicano un effetto terapeutico sia bloccando le IgE circolanti sia bloccando il recettore delle IgE stesse, come riportato in Figura 8.
L'indicazione terapeutica ufficiale prevede la sua applicazione nell'asma grave e più recentemente anche nella orticaria. Attualmente le sue applicazione terapeutiche tendono a molteplicarsi,ma senza una indicazine ufficiale.
Sono attualmente allo studio nuovi farmaci biologici fra cui quelli riportati di seguito.

Figura 7. Da sinistra, Edward Calvin Kendall (1886-1972), Tadeus Reichstein (1897-1996), Philip Showalter (1896-1965).

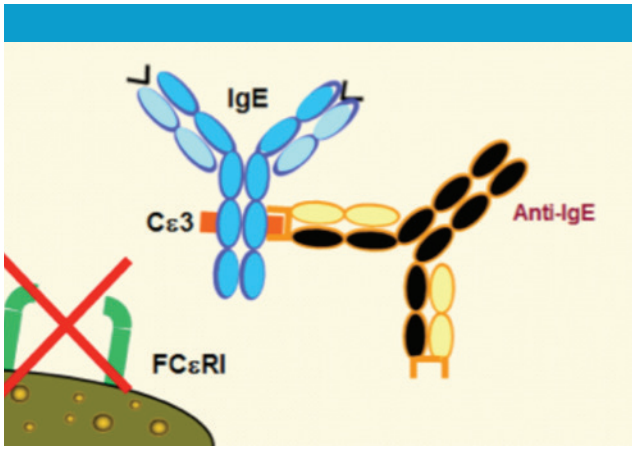


Figura 8. Azione degli anticorpi anti-IgE (Omalizumab).

Nuovi anticorpi anti-IgE

- Ligelizumab (QGEO31)
- Quilizumab (Anti-CεmX)
- Med14212

Ne sono stati individuati anche molti altri (vedi rassegna di Licari et al. della Commissione Asma della SIAIP).
Studi preliminari di questi nuovi anticorpi anti-IgE sembrano suggerire alcuni vantaggi rispetto ai limiti dell'Omalizumab (soprattutto in caso di alti valori di IgE). Presentato anche un sistema di assorbimento delle IgE/(IgEnio).
In questo settore vari farmaci biologici sono in sperimentazione e potrebbero essere commercializzati in tempi brevi. Anche la sperimentazione degli anticorpi anti-citochine IL-4, IL-5 e IL-6 è in fase avanzata.
Una metodica già parzialmente applicata è quella dell'assorbimento delle IgE che diminuisce il rischio di anafilassi da alimenti.
La rimozione di IgE tramite aferesi è stata sperimentatain un bambino di 6 anni con anafilassi da vari alimenti e con IgE totali da 2.800 a 3.500 kU/l.
Dopo 8 aferesi i livelli di IgE scendevano a 309 kU/l e la soglia di tolleranza da 0,25 a 5 g di proteine di latte vaccino.
Il bambino diveniva tollerante, parzialmente o totalmente, a tutti gli alimenti saggiati migliorando la qualità di vita (Dahdah, 2015).

L'*exon-skipping* (il salto dell'esone)

Viene descritto un metodo innovativo che ha per oggetto i mastociti in vitro e in vivo e usa oligonucleotidi antisenso (frammenti di RNA che appaiono in zone specifiche del RNA messaggero) mediati dal cosidetto "salto dell'esone" della β-subunità del recettore IgE ad alta affinità (FcεRIβ). Il salto dell'esone a carico di FcεRIβ elimina l'espressione dell'alta affinità per il recettore IgE nei mastociti con potenziale terapeutico per l'allergia (Cruse et al., 2016).

Vaccino costituito da peptidi che inducono la produzione di anticorpi terapeutici anti-IgE

Sono state sperimentate varie strategie per bloccare l'attività delle IgE.
La strategia più recente anti-IgE è stata quella di sviluppare vaccini terapeutici allo scopo di bloccare gli anticorpi IgE.
Tuttavia, gli studi effettuati su modelli animali (fra cui la scimmia *cynomolgus*) non sono stati ancora sperimentati per efficacia e sicurezza sull'uomo.

Nascita della Società di Immunologia e Allergologia Pediatrica (SIAIP)

Questa società nasce nel 1997 a Riva del Garda e succede alle attività del gruppo di immunologia della SIP.
Questo ha comportato l'elezione di un nuovo presidente (ogni 3 anni, Tab. I), l'organizzazione di un congresso annuale e di un consiglio direttivo.

Tabella I. Presidenti SIAIP.

1998-2000	Alberto Vierucci
2001-2003	Lucio Armenio
2004-2006	Alberto G. Ugazio
2007-2009	Francesco Paravati
2010-2012	Luciana Indinnimeo
2013-2015	Roberto Bernardini
2016-2018	Marzia Duse

Figura 9. Locandina del primo congresso della SIAIP (Firenze, 1998).

Attuale presidente (2019-2021): G.L. Marseglia.
Il primo congresso della nuova società, che si è tenuto a Firenze nel 1998, ha avuto un programma molto intenso e una partecipazione numerosissima di pediatri (Fig. 9).
La storia dettagliata della SIAIP, dal titolo *Vent'anni di storia*, è stata presentata a Milano durante il 20° congresso nazionale tenutosi nel maggio 2018 (Fig. 10).
In questa monografia, a cura di D. Minasi e M. Duse, vengono riportati i 20 anni di attività con accurati capitoli curati da M. Duse, G. Cavagni, D. Minasi. P. Matricardi e L. Notarangelo, pediatri e ricercatori di reputazione internazionale, hanno trattato quello che sarà il fututo dell'allergologia e dell'immuonologia che ci auguriamo luminoso.
Un ringraziamento particolare e un ricordo affettuoso vanno a Roberto Burgio, Franco Panizon e Luisa Businco (Fig. 11) che hanno contribuito all'affermazione e alla divulgazione dell'allergologia ed immuonologia pediatrica con ricadute important sulla salute del bambino.

Figura 10. Storia della SIAIP.

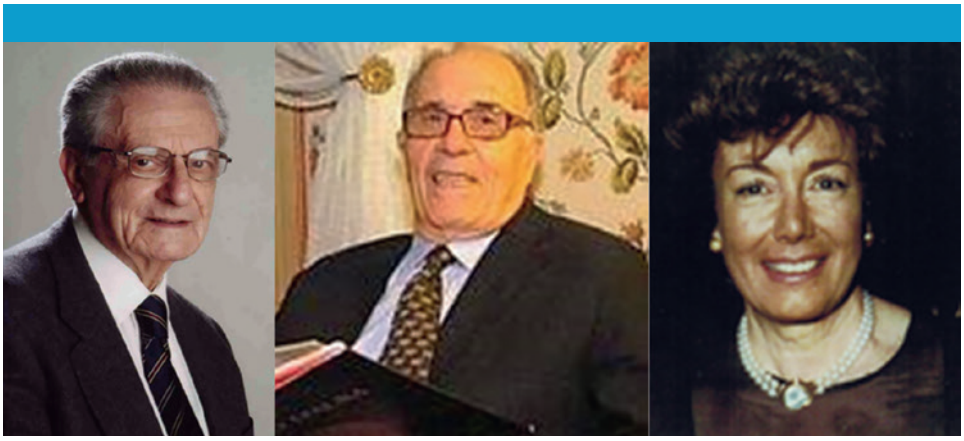


Figura 11. Roberto Burgio, Franco Panizon e Luisa Businco.

Bibliografia di riferimento

Apostolovic D, Tran TA, Sanchez-Vidaurre S, et al. Red meat allergic patients have a selective IgE response to the alfa-Gal glycan. Allergy 2005;70:1497-500.

Arasi A, Corsello G, Villani A, et al. The future outlook on allergen immunotherapy in children, 2018 and beyond. Ital J Pediat 2018;44:80.

Asero R, Barberi S, Bernardini R, et al. SIAIP e SIP: guida pratica sulle allergie. Coordinatore Verga MC 2015.

Benetti C, Comberiati P, Capristo C, et al. Therapeutic effects of vitamin D in asthma and allergy. Mini Rev Med Chem 2015;15:935-43.

Bergmann KC, Ring J. History of allergy. Karger, Basel, 2014.

Boner AL, Piacentini GL, Peroni DG, et al. Children with nocturnal asthma wheeze interrmittently during sleep. J Asthma 2010;47:290-4.

Burgio GR, Notarangelo LD. Malattie maestre. Torino: Utet 2002.

Calamelli E, Caffarelli C, Franceschini F, et al. A pratical management of children with antibiotic allergy. Acta Biomed 2019;90:11-9.

Cavagni G, Garberoglio G. Bambini allergici. Milano: RED 2013.

Dahdah L, Ceccarelli S, Amendola S, et al. IgE immunoadsorption knocks down the risk of food-related anaphylaxis. Pediatrics 2015;136:e1617-20.

De Martino M, Novembre E, Galli L, et al. Fish allergy. J Allergy Clin Immunol 1990;86:909-14.

Dello Iacono I, Verga MC, Tripodi S. Oral Immunotherapy for egg allergy in children. N Engl J Med 2012;337:1471.

Dreborg S, Roberts G, Lau S, et al. The history of pediatric allergy in Europe - from a working group to ESPACI and SP-EAACI. Pediat Allergy Immunol 2013;24:88-96.

Fernandez Rivas M. Cross-reactvity between fruit and vegetables. Allergol Immunopathol 2003;31:141-6.

Galli E, Gianni S, Auricchio G, et al. Atopic dermatitis and asthma. Allergy Asthma Proc 2007;28:540-3.

Igea JM. The history of the idea of allergy. Allergy 2016;68:966-73.

Ishizaka K, Ishizaka T. Identification of IgE. J Allergy Clin Immunol 2016;137:1646-50.

Jackson M. Allergy. The history of a modern malady. London: Reaktion Books 2007.

Johansson SGO. Discovery and development of IgE assays. Clin Experim Allergy 1997;27:60-3.

Kelly BT, Gravson MH. Immunoglobulin E, what is good for? Ann Allergy Asthma Immunology 2016;116:183-7.

Lawrence MG, Woodfolk JA, Schuyler AJ, et al. Half-life of IgE in serum and skin. Consequences for anti IgE therapy in patients with allergic diseases. J Allergy Clin Immunol 2017;139:422-8.

Licari A; Commissione Asma della SIAIP. I farmaci biologici nell'asma del bambino. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2018;32(04):2-10.

Licari A, Marseglia, Castagnoli R, et al. The discovery and development of omalizumab for the treatment of asthma. Expert Opin Drug Discov 2015;10:1033-42.

Licari A,Castagnoli R, De Sando E, et al. Development of a peptide conjugate vaccine for inducing therapeutic anti-IgE antibodies. Expert Opin Biol Ther 2017;17:429-34.

Lockett GA, Huoman J, Halloway JW. Does allergy begin in utero? Pediatr Allergy Immunol 2015;26:394-402.

Miceli Sopo S, Gurnari G, Monaco S, et al. Predictive value of the number of adverse reaction episodes for the IgE-mediated food allergy diagnosis. Allergol Immunopathol (Madr) 2019;47:277-81.

Milgrom EC, Usatine RP, Tan RA, et al. Allergie en pratique. Elsevier 2004.

Nespoli N, Ottolenghi A, Corbellini G, et al. Dal "modo di reagire atopico" alle difese IgE mediate. Riv Ital Pediatr 1995;21:153-67.

Novembre E, De Martino M, Vierucci A. Food and respiratory allergy. J Allergy Clin Immunol 1988;81:1059-65.

Onell A,Whiteman A, Nordlund B, et al. Allergy testing in children with persistent asthma: comparison of four disgnostic methods. Allergy 2017;72:590-7.

Pajno GB, Bernardini R, Peroni D, et al. Clinical practice recommendations for allergens. Specific immunotherapy in children: the Italian consensus report. Ital J Pediat 2017;23-43.

Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, et al. Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensibilization. Hepatogastroenterology 1998;45:52-8.

Peumery JJ. Storia Illustrata dell'asma, dall'antichità ai nostri giorni. Milano: Editiemme, 1990.

Platts-Mills TAE, Heymann PW, Commins SP, et al. The discovery of IgE 50 years later. Ann Allergy Asthma Immunol 2016;16:179-83.

Redazione RIAP. Pietre miliari. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2013;27(01):17-21.

Ricci G, Patrizi A, Masi M, et al. Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. J Am Acad Dermatol 2006;55:765-71.

Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food-allergy. J Allergy Clin Immunol 2001;607:891-6.

Sharke K. History of catecholamine research. Chem Immunol Allergy 2014;100:288-301.

Shulman ST. Clemens von Pirquet: a remarkable life and career. J Pediatric Infect Dis Soc 2017;6:376-9.

Tenero L, Boner A. Vitamin D supplementation in children with asthma. Pediatr Allergy Immunol 2016;27:338-9.

Tozzi AE, Armenio L, Bernardini R, et al. Pediatric allergy and immunology in Italy. Pediatr Allergy Immunol 2011;22:267-76.

Van der Oord RA, Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitization and allergic disorders: systematic review and meta-analys. BMJ 2009;339:2433.

Vierucci A. Allergologia Pediatrica. Selecta Medica 2003.

Wulaningsih W, Holmberg L, Garmo H, et al. Investigating in the association between allergen-specific immunoglobulin E, cancer risk and survival. Oncoimmunology 2016;5:e1154250.

Yepes-Nunes JJ, Brozek JL, Fiocchi A, et al. Vitamin supplementation in primary allergy prevention. Systematic review of randomized and non-randomized studies. Allergy 2018;73:37-49.

Zhang GQ, Hu HJ, Liu CY, et al. Probiotics for prevention of atopy and food hypersensitivity in early childhood: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine 2016;95:e2562.

RIAP
Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica
due 2019 ▪ 15-25

pneumologia

Salbutamolo nella riacutizzazione asmatica: domande frequenti

Manuela Seminara
Ahmad Kantar

Centro Pediatrico dell'Asma e della Tosse, Istituti Ospedalieri Bergamaschi, Bergamo

Parole chiave: ***salbutamolo, nebulizzatore, distanziatore, effetti collaterali, riacutizzazione asmatica***

Abstract

Il salbutamolo è universalmente considerato la terapia di prima scelta per le riacutizzazioni asmatiche. Molecola scoperta circa 50 anni fa, il salbutamolo ha un effetto broncodilatatore rapido, ma una breve durata d'azione, che esplica legandosi ai recettori β_2, presenti nelle vie aeree fin dall'epoca fetale. Dopo il legame col recettore, il salbutamolo si diffonde rapidamente nel circolo ematico, causando effetti sistemici: tachicardia, tremori, ipokaliemia, iperglicemia. Se la riacutizzazione asmatica è particolarmente severa, il salbutamolo per via inalatoria può non essere efficace e può divenire necessaria la somministrazione per via endovenosa. Il device scelto per la terapia inalatoria è fondamentale. Sebbene l'efficacia clinica sia paragonabile tra i vari device, esistono differenze significative nella quantità di particelle respirabili emesse da diverse tipologie di nebulizzatori o distanziatori, da cui dipende la deposizione polmonare e la frequenza di effetti avversi. Dopo aver discusso le principali caratteristiche del salbutamolo e dei device inalatori, questo articolo si propone di confrontare le dosi di salbutamolo raccomandate dalle linee guida internazionali e dall'Agenzia Italiana del Farmaco, puntualizzando gli aspetti più critici.

Introduzione

Nonostante il salbutamolo sia il cardine della terapia specifica delle riacutizzazioni asmatiche a qualsiasi età, alcuni aspetti fondamentali rimangono poco chiari. A dimostrazione di questo, le discordanze tra i dosaggi raccomandati dalle diverse *Linee Guida* e le indicazioni dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

In questo articolo presentiamo una serie di domande e risposte sul meccanismo d'azione, effetti sistemici collaterali, dosi e modalità di somministrazione durante l'attacco acuto di asma.

Dall'inizio del secolo scorso, l'adrenalina, agonista non selettivo dei recettori α e β adrenergici, è stata introdotta nella pratica clinica per il trattamento delle riacutizzazioni asmatiche, da somministrare per via parenterale [1]. Nonostante la sua notevole efficacia, l'adrenalina non rappresentava il farmaco ideale in quanto, oltre agli effetti terapeutici di broncodilatazione, determina ipertensione e tachicardia, giustificate dall'azione α_1 e β_1-agonista esplicate sul sistema cardiovascolare. Inoltre, per la sua instabilità metabolica, ha una durata d'azione molto breve [2]. Negli anni '40 del secolo scorso, l'isoproterenolo, un β-agonista non selettivo a breve durata d'azione [3], è stato introdotto per il trattamento delle patologie respiratorie, diventando il gold-standard per la broncodilatazione, sebbene anche il suo uso fosse complicato dall'attivazione β_1 a livello cardiaco [2]. Vent'anni dopo è stato sviluppato un derivato dell'isoproterenolo, il Metaproterenolo: un broncodilatatore efficace per via inalatoria, ma sempre non β_1 e β_2-selettivo e quindi gravato anch'esso da effetti collaterali. L'era moderna dei β_2-agonisti selettivi è iniziata solo con la scoperta

Corrispondenza

Manuela Seminara
Centro Pediatrico dell'Asma e della Tosse, Istituti Ospedalieri Bergamaschi
via Forlanini, 15
24036 Ponte San Pietro (BG)
E-mail: manuela.seminara17@gmail.com

OPEN ACCESS © Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

del salbutamolo (albuterolo) da parte di Sir David Jack e colleghi che lavoravano ad Allen e Hanburys nel Regno Unito nel 1968 [4].

Come interagisce il salbutamolo con il β_2-recettore?

La molecola del salbutamolo (Fig. 1) è idrofilica e, dal compartimento acquoso extracellulare, si lega direttamente al recettore β_2: l'effetto broncodilatatore inizia in 2-3 minuti, con un picco d'azione entro 15 minuti dall'inalazione [5]. Tuttavia, il salbutamolo si lega solo debolmente al suo recettore e diffonde rapidamente verso il microcircolo. Ciò giustifica la sua breve durata d'azione (4-6 h) [6]. La rapida insorgenza della sua azione rappresenta un chiaro vantaggio clinico per la reversibilità della crisi asmatica. È stato dimostrato che la risposta ai broncodilatatori aumenta progressivamente a dosi relativamente basse, finché si assiste ad una fase di *plateau* della curva dose-risposta [7].

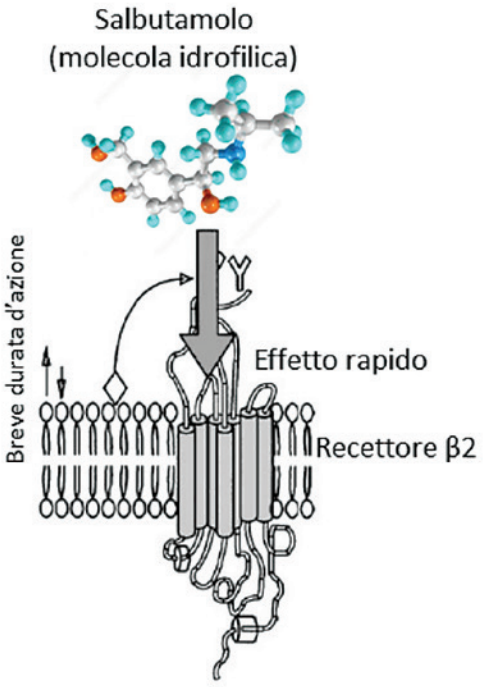


Figura 1. Schema riassuntivo della farmacocinetica del salbutamolo.

I recettori del salbutamolo sono presenti nei primi mesi di vita?

La convinzione che la muscolatura liscia bronchiale sia assente durante l'infanzia, sembra essere originata da studi clinici in cui i broncodilatatori venivano dimostrati inefficaci, piuttosto che da studi di anatomia o di istologia. Infatti esistono molti lavori scientifici sullo sviluppo del polmone e sulla fisiologia durante l'epoca fetale e nelle prime settimane di vita che confermano che recettori β_1 e β_2 sono presenti anche nelle vie aeree fetali, comprese le piccole vie e che la muscolatura liscia delle vie aeree è sicuramente presente dall'8ª settimana di gestazione, quando è stata dimostrata l'espressione della desmina [8]. Inoltre, entro la 16ª settimana, la maturazione dell'innervazione è avanzata al punto che due rami nervosi principali decorrono lungo l'intero albero bronchiale: una complessa rete tra le cellule muscolari lisce e le fibre nervose persiste dall'infanzia fino all'età adulta [9].

Quanto salbutamolo è assorbito dopo l'inalazione?

Nei bambini la biodisponibilità precoce del farmaco riflette principalmente la deposizione a livello polmonare poiché è minimo (< 5%) il contributo dell'assorbimento orofaringeo e gastrointestinale dopo l'inalazione [10]. Come già detto, dopo il legame col recettore, il salbutamolo si diffonde rapidamente nel circolo ematico [6]. Quindi, la maggior parte della concentrazione ematica di salbutamolo dopo inalazione è dovuta all'assorbimento conseguente alla deposizione polmonare.

Quali sono gli effetti del salbutamolo?

È noto che il salbutamolo aumenta la ventilazione ed agisce sul metabolismo dei carboidrati, sugli elettroliti e sul sistema cardiovascolare in modo prevedibile [11]. A parità di azione broncodilatatrice, gli effetti metabolici sono maggiori se somministrato per via endovenosa, rispetto alla via inalatoria [12].
Rohr et al. hanno dimostrato che la somministrazione di una dose di 250 μg di salbutamolo per via endo-

venosa causa riduzione dei livelli sierici di potassio (in media 0,6 ± 0,3 mEq/L), incremento della glicemia (in media 25 ± 15 mg/dl) e tachicardia (in media aumento di 11 ± 6 bpm della frequenza cardiaca) [13].

Perché il salbutamolo causa tachicardia?

Il salbutamolo ha effetti sia a livello cardiaco che sul circolo sistemico e polmonare. Una diminuzione della resistenza vascolare dovuta alla vasodilatazione nei muscoli scheletrici determina una riduzione della pressione arteriosa diastolica e media. Il salbutamolo causa tachicardia attraverso la sua azione diretta sui recettori cardiaci β_1 e la riduzione del postcarico [14].
La riduzione delle resistenze vascolari e la tachicardia determinano un aumento della gittata cardiaca [14 15]. Tali effetti sono stati confermati da una meta-analisi che ha evidenziato che l'utilizzo del salbutamolo si associa ad un rischio di effetti collaterali cardiovascolari [16].
Non è stata dimostrata una costante correlazione significativa tra i livelli plasmatici di salbutamolo e la frequenza cardiaca [17]. Infatti, la tachicardia indotta dal salbutamolo è dovuta sia alla stimolazione diretta dei recettori β_2-adrenergici cardiaci [18] che alla attivazione indiretta dei recettori periferici [19], che inducono vasodilatazione. Quindi, la concomitanza di azioni dirette e indirette del salbutamolo può giustificare la variabilità nella risposta della frequenza cardiaca.
In una Review Cochrane Cates et al. hanno dimostrato che il rischio di sviluppare tachicardia è più basso nei bambini trattati con pMDI (*pressurised Metered Doser Inhaler* o spray pressurizzato predosato per inalazione) con distanziatore rispetto ai soggetti che ricevono il salbutamolo attraverso nebulizzatore [20].
A parità di efficacia clinica in pazienti con attacco acuto di asma in età pediatrica, la terapia con nebulizzatore pneumatico è associata ad un aumento significativo della frequenza cardiaca rispetto al pMDI con distanzitore [21].

Perché il salbutamolo causa tremori?

L'incidenza di tremore muscolare è bassa con i β-agonisti ed è più probabile quando vengono somministrati per via orale o sistemica, piuttosto che inalati. Il tremore si sviluppa per uno squilibrio tra i gruppi muscolari a contrazione rapida e lenta delle estremità e la sua gravità può presentare notevole variabilità inter-individuale. Come per altri effetti, il tremore è un fenomeno dose-dipendente e farmacologicamente prevedibile, osservato sia in soggetti sani che negli asmatici [22 23].
Fowler e Lipworth hanno dimostrato che il tremore e l'ipokaliemia sembrano essere un buon indice per valutare il profilo di assorbimento farmacocinetico del salbutamolo inalato [17], in quanto sono dovuti esclusivamente alla stimolazione diretta dei recettori β_2 del muscolo scheletrico.

Quali sono i principali effetti metabolici del salbutamolo?

Il salbutamolo causa **iperglicemia** promuovendo la glicogenolisi [24]. I livelli sierici di insulina aumentano, sia per stimolazione diretta delle cellule ilari, sia in risposta all'iperglicemia. Tuttavia, il picco dell'insulinemia è più precoce ed inferiore di quello della glicemia, che quindi prevale, dando luogo ad una iperglicemia persistente. Questo effetto può essere osservato utilizzando qualsiasi via di somministrazione (endovenosa, orale o inalatoria) [25-27] con esordio rapido e dose-dipendente [28].
Il salbutamolo causa **ipokaliemia** rapidamente [28] in quanto, attraverso i recettori β_2, stimola la Na/K-ATPasi muscolare che determina il passaggio intracellulare del K^+ [24]. L'effetto ipokaliemizzante è dose-dipendente ed è osservato anche se il salbutamolo è somministrato per via inalatoria in quantità elevata [27]. È possibile che l'ipokaliemia predisponga ad aritmie o determini astenia.
La stimolazione β_2-agonista determina glicolisi a livello muscolare, con **aumento dei livelli di lattato sierico** [24]. Questo effetto è stato descritto dopo somministrazione del salbutamolo per via endovenosa, ma anche per via inalatoria [29 30]. Anche l'aumento del lattato è direttamente proporzionale alla dose di salbutamolo.
È stato dimostrato che il salbutamolo **aumenta il metabolismo basale** in modo dose-dipendente [31], il consumo di ossigeno e la produzione di anidride carbonica [32 33] attraverso la glicolisi β_2-indotta a livello epatico e muscolare. Burdet e Schultz hanno riscontrato un aumento medio del dispendio energetico a riposo del 4,8% dopo 5 mg di salbutamolo nebulizzato [34].

Riassunto degli effetti del salbutamolo (Fig. 2)

- iperglicemia (effetto rapido, dose-dipendente) e aumento dell'insulinemia (inadeguato);
- ipokaliemia (effetto rapido, dose-dipendente);
- acidosi lattica (effetto dose-dipendente);
- ipotensione;
- tachicardia: rischio più basso nei bambini trattati con pMDI con distanziatore;
- incremento della ventilazione/minuto;
- incremento del metabolismo basale con aumento del consumo di ossigeno e della produzione di anidride carbonica;
- tremori: squilibrio tra i gruppi muscolari a contrazione rapida e lenta delle estremità.

Quanto sono frequenti gli eventi avversi del salbutamolo?

La Tabella I è riportata dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto ed elenca gli eventi avversi attesi dopo l'assunzione di salbutamolo.

Quali sono le principali alterazioni delle vie aeree durante una riacutizzazione asmatica che influenzano la deposizione del salbutamolo?

Come è noto, l'asma è una patologia infiammatoria cronica delle vie aeree, caratterizzata da episodi ricorrenti di broncospasmo, dispnea, sensazione di costrizione toracica e tosse. L'ostruzione delle vie aeree è variabile e reversibile, spontaneamente o in seguito a trattamento farmacologico. L'ostruzione delle vie aeree è conseguenza dell'iperplasia e dell'ipertrofia dei muscoli lisci bronchiali, dell'infiltrazione di cellule infiammatorie, dell'edema e dell'iperproduzione di muco.
I volumi polmonari inspiratori ed espiratori durante una crisi asmatica non sono mai stati misurati, ma possono essere stimati indirettamente sapendo che per parlare sono necessari una pressione sottoglottica di 8 cm H_2O prima dell'apertura delle corde vocali e circa 100-250 ms per ciascuna parola [36]. Inoltre, considerando che i pazienti con una cannula tracheostomica cuffiata necessitano per parlare di un flusso di ossigeno esterno di 2-8 litri/min, che produce un flusso minimo attraverso le corde vocali

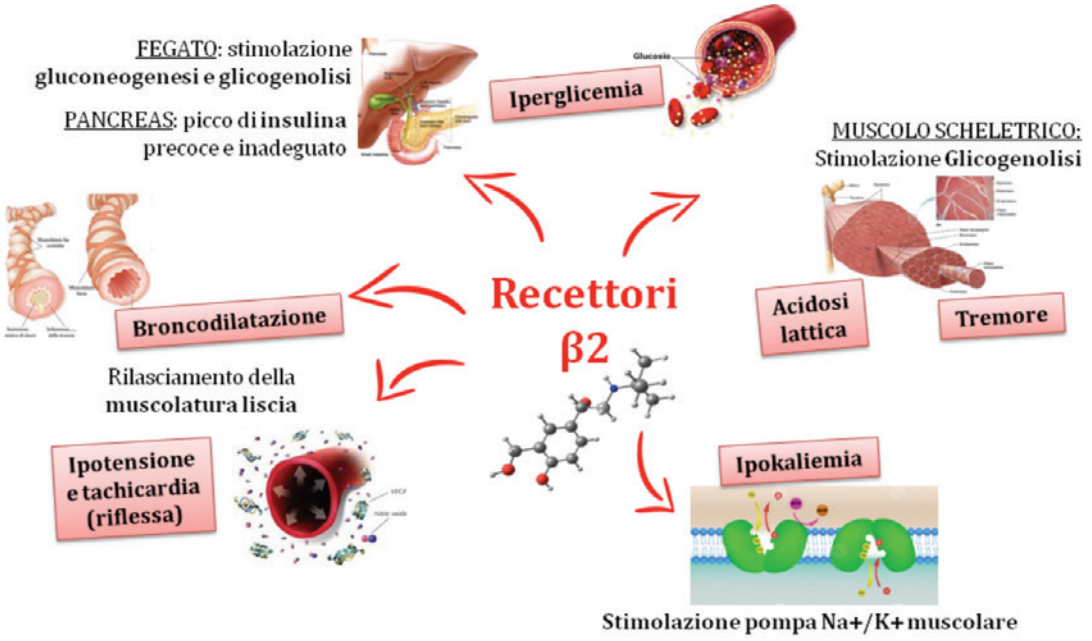


Figura 2. Effetti del salbutamolo attraverso i recettori β_2.

Tabella I. Eventi avversi attesi dopo assunzione di salbutamolo, dal Riassunto delle Caratteristiche del Farmaco [35].

Eventi avversi	Comuni (≥ 1/100 e < 1/10)	Non comuni (≥ 1/1.000 e <1/100)	Rari (≥ 1/10.000 e < 1/1.000)	Molto rari (< 1/10.000)
Disordini del sistema immunologico	-	Reazioni da ipersensibilità (angioedema, orticaria, ipotensione)	-	-
Disordini del metabolismo e della nutrizione	-	-	Ipokaliemia	-
Disordini del sistema nervoso	-	Cefalea	Iperattività, irrequietezza, vertigini	-
Disordini cardiaci	Palpitazioni	-	-	Ischemia miocardica, aritmie incluse fibrillazione atriale, tachicardia sopraventricolare ed extrasistole
Disordini vascolari	Vasodilatazione periferica e tachicardia riflessa	-	-	-
Disordini respiratori, polmonari o del mediastino	-	-	Broncospasmo, tosse, irritazione del cavo orale o del faringe che possono essere prevenibili risciacquando il cavo orale dopo l'inalazione	-
Disordini del sistema muscolo scheletrico, connettivo o dell'osso	Tremori	-	Crampi muscolari	-

per parola di 33 ml/sec, si può realisticamente ipotizzare che un asmatico che non può parlare durante un attacco grave possa avere un volume inspiratorio simile o anche inferiore. Anche l'incapacità di eliminare la CO_2 conferma che i volumi respiratori sono molto bassi e quindi la somministrazione di farmaci per via inalatoria è ridotta di fronte alla elevata resistenza delle vie aeree. In aggiunta, i fenomeni di *air trapping*, l'edema delle pareti bronchiali e la formazione di tappi di muco, osservati in esami autoptici di soggetti deceduti per asma [37], possono limitare l'efficacia dei farmaci somministrati per via inalatoria durante una crisi asmatica grave. Quando la broncostruzione tende a non risolversi e in assenza di effetti collaterali del salbutamolo (tremore, tachicardia e ipokaliemia), si può ipotizzare una bassa efficacia dei farmaci inalati. Gli steroidi necessitano di un tempo più lungo per manifestare la loro azione sulla riduzione dell'edema e della broncostruzione, agendo sul versante infiammatorio [38].

Lipworth ha valutato il profilo di assorbimento polmonare precoce del salbutamolo nebulizzato in asmatici adulti sia lievi che gravi confrontandolo con soggetti sani. Una singola dose di salbutamolo (40 μg/kg) è stata somministrata tramite un nebulizzatore tradizionale con boccaglio. Dopo 30 minuti, i soggetti con asma severo hanno mostrato una concentrazione plasmatica media di salbutamolo più bassa (1,31 ng/ml) rispetto ai controlli (2,40 ng/ml). Questi risultati dimostrano che il calibro basale delle vie aeree influenza significativamente il profilo di assorbimento polmonare precoce del salbutamolo nei pazienti con asma severo [39].

Quando è necessario ricorrere all'utilizzo del salbutamolo per via endovenosa secondo le *Linee Guida*?

Quando la via inalatoria fallisce o risulta inefficace, per evitare la necessità di intubazione e di ventilazione, si rende necessario l'utilizzo di altre vie di somministrazione di farmaci broncodilatatori, per esempio per via endo-

venosa [38]. L'efficacia della somministrazione attraverso tale via trova giustificazione anatomica nella vascolarizzazione dell'albero bronchiale: a livello dei bronchioli terminali (dalla 1ª alla 16ª generazione), l'apporto di sostanze nutritive e di farmaci al muscolo liscio deriva dalla circolazione bronchiale sistemica. Successivamente i farmaci raggiungono la muscolatura liscia bronchiale dal circolo polmonare e da quello sistemico [40].

Terapie di seconda linea per la riacutizzazione asmatica sono la somministrazione per via endovenosa di magnesio solfato, aminofillina, β_2-agonisti e adrenalina. Sebbene non siano stati effettuati molti studi su tali farmaci somministrati per via endovenosa in questa patologia, il dosaggio, la velocità di somministrazione e la previsione di effetti collaterali possono essere mutuati dal loro utilizzo in altre patologie.

Secondo le *Linee Guida SIP* del 2018, la somministrazione di salbutamolo per via endovenosa può rappresentare un intervento efficace in caso di asma acuto grave che non ha risposto a dosi ottimali per via inalatoria, anche se l'effettivo ruolo di questo trattamento rimane ancora da chiarire. I broncodilatatori nebulizzati devono essere proseguiti mentre il paziente sta ricevendo broncodilatatori per via endovenosa. Se si osserva un miglioramento clinico, l'infusione endovenosa deve essere ridotta prima di ridurre la frequenza delle nebulizzazioni. È sempre raccomandato un attento monitoraggio intensivo clinico e funzionale: devono essere monitorati i livelli sierici di potassio per provvedere, se necessario, ad una supplementazione e deve essere effettuato un monitoraggio elettrocardiografico continuo [41].

Le *Linee Guida* della *British Thoracic Society* attualmente in vigore raccomandano l'utilizzo di salbutamolo per via endovenosa solo in casi selezionati, come trattamento di seconda linea (15 μg/kg in 10 minuti). Nei casi gravi e di insufficienza respiratoria che non rispondono a dosi massimali di broncodilatatore e di steroide per os, si deve considerare anche la somministrazione di aminofillina. Il magnesio solfato è considerato come prima scelta tra le terapie e.v. di seconda linea.

La Tabella II mette a confronto le ultime *Linee Guida* internazionali sui farmaci ad azione broncodilatatrice utilizzabili per via endovenosa.

Come utilizzare il salbutamolo per via inalatoria secondo le indicazioni dalle *Linee Guida* in età pediatrica?

Le *Linee Guida Internazionali GINA* (*Global Initiative for Asthma*) sono attualmente le *Linee Guida* per l'asma più diffuse, conosciute ed applicate [44]. L'ultima versione ag-

Tabella II. Confronto tra le *Linee Guida Internazionali* sull'utilizzo di farmaci E.V. nell'asma acuto severo non responsivo a terapia inalatoria.

Linee guida	Salbutamolo E.V.	Aminofillina E.V.	Magnesio solfato E.V.
SIP 2018 [41]	Bolo 10-15 μg/kg in 10 min, seguito da infusione continua 0,2 μg/kg/min (fino a 1-5 μg/kg/min in pz non responsivi)*	Raccomandata in TIP+ °	25-40 mg/kg in 15-30 min#
Australiane 2017 [43]	Solo in TIP	Non raccomandata	0,1-0,2 mmol/kg (max 10 mmol) in 20 min
GINA 2018 [44]	Non raccomandato, nessuna evidenza	Non raccomandata	40-50 mg/kg in 20-60 min, in casi selezionati
UK BTS 2016 [42]	15μg/kg in 10 min+ Nei casi resistenti: 1-2 μg/kg/min*	Da considerare solo in casi gravi e selezionati+, bolo 5 mg/kg in 20 min seguito da 1 mg/kg/h (sotto monitoraggio ECG)	Da considerare come prima scelta tra le terapie E.V. di seconda linea, 40-50 mg/kg/die+ (max 2 g/die)
Canadian Paediatric Society 2012 [45]	Bolo 7,5 μg/kg in 2-5 min, seguito da 1 μg/kg/min	Raccomandata in TIP+	25-50 mg/kg (max 2 g) in bolo in 20 min

*: raccomandato solo in Terapia Intensiva Pediatrica (TIP), sotto monitoraggio ECG e con controllo di elettroliti e lattato ogni 12 ore; +: raccomandata solo nei pazienti resistenti a terapia di prima linea con β_2-agonisti per via inalatoria e steroidi per os; °: Non emergono differenze significative tra salbutamolo E.V. e aminofillina E.V.; #: esperienza in età pediatrica limitata. Uno studio di farmacocinetica ha dimostrato l'efficacia di un bolo di magnesio solfato di 50-75 mg/kg, seguito da infusione continua a 40 mg/kg/h per 4 ore.

giornata al 2018, rimarca l'uso del salbutamolo esclusivamente durante le riesacerbazioni asmatiche: la dose iniziale di salbutamolo deve essere somministrata con pMDI con distanziatore (con mascherina sotto i 4 anni o boccaglio dai 4-5 anni in poi) o nebulizzata (utilizzando ossigeno in caso di desaturazione). Nella maggior parte dei pazienti pediatrici il distanziatore è stato dimostrato più efficace del nebulizzatore. La dose iniziale è di 2 puff (100 μg per puff), ma nei casi più gravi si può arrivare a 6 puff, ripetibili ogni 20 minuti nella prima ora. Col nebulizzatore la dose di salbutamolo è di 2,5 mg (pari a 10 gocce o 0,5 ml). Se non viene osservata risposta dopo 10 puff di salbutamolo nelle prime 3-4 ore a domicilio, è necessario ricorrere alle cure ospedaliere in Pronto Soccorso. Nel caso l'episodio si risolva dopo una broncodilatazione iniziale in 1-2 ore, sarà necessario proseguire la somministrazione di salbutamolo ogni 3-4 ore (massimo 10 puff nelle 24 ore).

Le ultime *Linee Guida della Società Italiana di Pediatria* per la gestione dell'attacco acuto di asma (aggiornate al 2018) raccomandano l'utilizzo di salbutamolo negli attacchi gravi ogni 20-30 minuti nella prima ora, poi con frequenza variabile a seconda della risposta clinica [41]. Il dispositivo ottimale è rappresentato dal pMDI con il distanziatore nelle crisi asmatiche lievi-moderate. La dose da erogare deve essere individualizzata in base alla gravità dell'attacco: 2-4 spruzzi (200-400 μg) sono indicati nelle forme lievi, ma può essere necessario somministrare fino a 10 spruzzi/dose in caso di attacco grave. Quando non è possibile erogare il salbutamolo con il distanziatore, si utilizza la nebulizzazione alla dose 2,5 mg fino a 5 mg, che nelle forme di maggiore gravità può essere ripetuta ogni 20-30 minuti nella prima ora, poi con frequenza variabile a seconda della risposta clinica. I bambini con saturazione di O_2 < 92% devono ricevere frequenti dosi di broncodilatatori nebulizzati con ossigeno. I pMDI con distanziatore e maschera facciale o boccaglio sono fortemente raccomandati per l'erogazione dei farmaci nell'attacco acuto d'asma, per la maggiore rapidità di azione rispetto ai nebulizzatori e i minori effetti collaterali [41].

Le *Linee Guida* della *British Thoracic Society* attualmente in vigore raccomandano l'utilizzo di β_2-agonisti ad alte dosi per via inalatoria come trattamento di prima linea nella fase acuta, da somministrare appena possibile [42]. In età pediatrica è raccomandato l'utilizzo di pMDI con distanziatore (con maschera fino a 5 anni e con boccaglio dopo i 6 anni) in caso di asma lieve e moderata. La dose (1 puff ogni 30-60 secondi fino ad un massimo di 10 puff) deve essere modulata in base alla severità dell'attacco e alla risposta del paziente. Nei pazienti sotto i due anni è anche indicata la somministrazione di 2,5 mg di salbutamolo con nebulizzatore. In pazienti con asma severa scarsamente responsiva alla somministrazione di un bolo iniziale di β_2-agonisti, si deve considerare la nebulizzazione continua con un appropriato nebulizzatore. In pazienti con insufficienza respiratoria, è indicata la somministrazione attraverso nebulizzatori con ossigeno [42].

Le *Linee Guida Australiane* (ultimo aggiornamento a dicembre 2017) prevedono l'utilizzo di salbutamolo durante l'attacco acuto con dosaggi che si differenziano in base all'età del paziente ed alla gravità dell'episodio [43]. In caso di broncospasmo lieve/moderato in un bambino sotto i 5 anni si devono somministrare 2-6 puff con pMDI e distanziatore (con eventuale mascherina nei più piccoli), mentre sopra i 6 anni 4-12 puff. Se la gravità del broncospasmo aumenta (con peggioramento della dinamica respiratoria e valori di saturazione di O_2 tra 90 e 94% in aria ambiente) le *Linee Guida Australiane* prevedono la somministrazione di 6 puff con distanziatore (con eventuale mascherina se necessario) in pazienti sotto i 5 anni di vita e 12 puff sopra i 6 anni. In caso in cui il paziente non riesca a respirare attraverso il distanziatore è necessario somministrare salbutamolo attraverso la nebulizzazione intermittente con le seguenti dosi: 2,5 mg da 0 a 5 anni e 5 mg dopo i 6 anni. Se la severità della condizione è peggiore (con quadro di insufficienza respiratoria con saturazione di O_2 < 90% in aria ambiente), occorre effettuare una nebulizzazione continua di salbutamolo mediante ossigeno alle seguenti dosi: 2 x 2,5 mg da 0 a 5 anni e 2 x 5 mg dopo i 6 anni. I provvedimenti vanno ripetuti ogni 20-30 minuti nella prima ora, fino a 3 volte [43] (Tab. III).

Come scegliere il despostivo (*device*) per la somministrazione di salbutamolo?

Il device utilizzato per la somministrazione di terapia inalatoria è fondamentale. Per una scelta consapevole è necessario conoscere caratteristiche e potenzialità di ciascun device, poiché ognuno presenta vantaggi e svantaggi e non tutti i device della stessa tipologia

Tabella III. Confronto dei dosaggi di salbutamolo indicati dalle Linee Guida in base alla gravità della riacutizzazione e all'età.

	Asma lieve/moderato		Asma severo		Insufficienza respiratoria	
	0-5 anni	≥6 anni	0-5 anni	≥6 anni	0-5 anni	≥6 anni
GINA [44]	2 puff* o 2,5 mg NEB	4-10 puff*	4-6 puff* o 2,5 mg NEB	4-10 puff*	6 puff * o 2,5 mg NEB continua	NEB continua
SIP [41]	2-4 puff*		4-10 puff o 2,5-5 mg NEB*		2.5 mg NEB* + ipratropio bromuro + O_2	2,5-5 mg NEB* + ipratropio bromuro + O_2
British Thoracic Society [42]	2-10 puff (distanziatore con maschera) o 2,5 mg NEB	2-10 puff (distanziatore con boccaglio)	10 puff ogni 20 minuti per 2 ore o 2,5 mg NEB	10 puff ogni 20 minuti per 2 ore o 5 mg NEB	Salbutamolo 2,5 mg + ipratropio bromuro 0,25 mg NEB ogni 20-30 minuti	Salbutamolo 5 mg + ipratropio bromuro 0,25 mg NEB ogni 20-30 minuti
Australian Asthma Handbook [43]	2-6 puff	4-12 puff	6 puff o 2,5 mg NEB	12 puff o 5 mg NEB	2 x 2,5 mg NEB continua	2 x 5 mg NEB continua

*: ripetibili ogni 20 minuti nella prima ora; NEB: nebulizzazione.

sono equivalenti tra loro. Per esempio, Barry e O'Callaghan hanno dimostrato differenze significative nell'emissione di salbutamolo da diverse tipologie di nebulizzatori [46]. Una domanda comune è quale device debba essere utilizzato per la terapia inalatoria durante una riacutizzazione asmatica in Pronto Soccorso (PS). Sono numerosi i lavori che negli anni hanno confrontato l'utilizzo e l'efficacia dei dispositivi pMDI e dei nebulizzatori. L'*American College of Chest Physicians* e l'*American College of Asthma, Allergy and Immunology*, basandosi su una metanalisi di 59 trial controllati randomizzati, hanno pubblicato delle *Linee Guida* basate sull'evidenza sulla scelta del dispositivo da utilizzare per l'erogazione dei farmaci e sull'efficacia della terapia inalatoria. Confrontando la somministrazione di β-agonisti attraverso nebulizzatore con quella attraverso un pMDI con distanziatore, durante una riacutizzazione asmatica, non sono emerse differenze significative nella risposta della funzione polmonare, dipendenti dal metodo di somministrazione, sia in ambiente domestico che ospedaliero. Tuttavia, l'utilizzo di nebulizzatore si associa più frequentemente allo sviluppo di tachicardia, suggerendo un maggior assorbimento sistemico della dose così somministrata [47].
In una review sistematica Cochrane Cates et al. hanno confrontato gli effetti derivanti dalla somministrazione di β_2-agonisti attraverso distanziatori rispetto ai nebulizzatori durante riacutizzazioni asmatiche [20]. La Review include un totale di 1.897 bambini (dai 2 anni di età) e 729 adulti in 39 trials, 33 condotti in PS e 6 su pazienti ricoverati con riacutizzazioni asmatiche (207 bambini e 28 adulti). La review non ha dimostrato differenze tra i due metodi di somministrazione per efficacia clinica (valutata come picco di flusso e FEV_1). Sono stati dimostrati dei vantaggi nell'utilizzo di pMDI rispetto ai nebulizzatori. Nei bambini il tempo medio di permanenza in PS era significativamente inferiore se era utilizzato un pMDI con distanziatore (103 minuti per bambini che avevano ricevuto trattamento con nebulizzatore, 33 minuti in meno in caso di ricorso al distanziatore), ma la modalità di somministrazione non ha dimostrato una influenza significativa nel tasso di ricovero. Anche in questo lavoro, il rischio di effetti collaterali sistemici, in particolare tachicardia e tremori, era più basso nei bambini trattati con pMDI + distanziatore [20].
Dobbiamo sottolineare che l'efficacia clinica, solitamente misurata come variazioni di FEV_1, può risultare equivalente nonostante la quantità di farmaco assorbito sia significativamente maggiore, grazie alla fase di *plateau* della curva dose-effetto del salbutamolo. Infatti, è stato dimostrato che somministrando una dose di 100 μg di salbutamolo a 10 pazienti con asma controllato attraverso un pMDI con e senza distanziatore, è stata osservata una risposta broncodilatatrice simile nei due gruppi ma un assorbimento polmonare, misurato attraverso scintigrafia, significativamente differente (rispettivamente del 23,1 e del 12,8%) [48].
Mazhar et al. hanno stimato la deposizione polmonare di salbutamolo misurandone l'escrezione

urinaria 30 minuti dopo l'inalazione, dimostrando che 5 puff di salbutamolo da 100 μg erogati da un pMDI con distanziatore Volumatic™ (trattato per renderlo antistatico) producevano la stessa deposizione polmonare derivante dalla nebulizzazione di 5 mg di salbutamolo mediante Sidestream™ durante una ospedalizzazione per riacutizzazione asmatica. Inoltre, gli Autori, misurando l'escrezione urinaria nelle 24 ore successive l'inalazione, hanno dimostrato un assorbimento sistemico differente: la dose di particelle fini respirabili (diametro < 5 μm) attraverso nebulizzatore è pari a circa l'80% della dose emessa, mentre con il distanziatore è del 44% [49]. Ciò potrebbe spiegare la ridotta incidenza di effetti collaterali sistemici (in particolare tachicardia e tremori) riportati in letteratura con pMDI e distanziatore rispetto al nebulizzatore [20].

È corretto stabilire la dose di salbutamolo per nebulizzazione secondo il peso del paziente?

La comune pratica di dosare il salbutamolo da nebulizzare secondo il peso e di ridurne la dose nei più piccoli per timore di eccessivi effetti sistemici può determinare un inutile sottodosaggio. Bønnelykke et al. hanno condotto uno studio sulla sicurezza del salbutamolo inalato da un pMDI con distanziatore in differenti gruppi di età [50]. È stata analizzata la concentrazione sierica, dopo 20 minuti dall'inalazione di 400 μg di salbutamolo da un pMDI con distanziatore, in 58 bambini asmatici, dai 3 ai 16 anni. In questo studio tutti i soggetti hanno inalato una dose fissa di 400 μg indipendentemente dall'età, così che i più piccoli hanno ricevuto dosi più alte (relativamente alla superficie corporea), con un'esposizione sistemica maggiore rispetto ai più grandi e con un ipotetico aumentato rischio di effetti collaterali. Gli Autori hanno calcolato che se fossero state somministrate le stesse dosi μg/kg di salbutamolo, si sarebbero ottenute concentrazioni sieriche approssimativamente pari alla metà nei bambini più piccoli rispetto ai più grandi, concludendo che per un'esposizione sistemica adeguata indipendentemente dall'età, la somministrazione di salbutamolo attraverso un pMDI con distanziatore deve essere adattata all'età o alle dimensioni corporee ma non deve dipendere strettamente da un dosaggio fisso in μg/kg, visto che ciò causerebbe una ridotta esposizione nei bambini piccoli con un corrispondente rischio di inutile dosaggio subottimale del trattamento.

Le raccomandazioni AIFA sono corrette?

Il 27 ottobre 2014 l'AIFA (*www.agenziafarmaco.gov.it*) ha emesso la seguente Nota informativa, con la quale forniva nuove indicazioni sull'utilizzo in età pediatrica e limitando l'uso di Broncovaleas® soluzione da nebulizzare solo sopra i 2 anni di vita. "Nonostante i provvedimenti già adottati, quali ad esempio l'inserimento di una tabella di correlazione posologica (milligrammi-millilitri-numero gocce) esplicativa e di una avvertenza sul rischio di sovradosaggio per errore di somministrazione, sono stati segnalati con l'uso di Broncovaleas soluzione da nebulizzare ulteriori casi di reazioni avverse gravi verificatesi nei bambini, anche al di sotto dei 2 anni di età. Le reazioni avverse inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza, principalmente tremori e tachicardia, sono state gravi ed hanno richiesto ospedalizzazione. Tutti i casi segnalati hanno avuto come esito la risoluzione della sintomatologia dopo sospensione del trattamento". Inoltre, secondo le indicazioni AIFA, "per i bambini dai 2 ai 12 anni, il dosaggio iniziale deve basarsi sul peso corporeo (da 0,1 a 0,15 mg/kg per dose), con successiva titolazione fino al raggiungimento della risposta clinica desiderata. Sopra i 12 anni la dose consigliata è di 2,5 mg di salbutamolo da somministrare 3 o 4 volte al giorno per nebulizzazione. Una somministrazione con frequenza superiore a 4 volte al giorno o a dosi superiori a 2,5 mg non è raccomandata".

È evidente che queste raccomandazioni presentano diversi punti deboli. Innanzitutto le raccomandazioni AIFA prevedono una dose strettamente dipendente dal peso corporeo del paziente, implicando il rischio di sottodosaggio del farmaco nei più piccoli con conseguente inefficacia terapeutica, come già esplicitato nei punti precedenti [50].

Inoltre, la dose raccomandata per la nebulizzazione (max 2,5 mg) è insufficiente, specialmente se si considerano le dosi raccomandate dalle Linee Guida Internazionali [42 43] e se paragonate alle dosi indicate con pMDI.

Infine le reazioni avverse segnalate da AIFA compaiono tra gli effetti comunemente osservati (frequenza attesa < 1/10 e ≥ 1/100) in seguito a somministrazione di salbutamolo e sono quindi sicuramente prevedibili in quanto direttamente legati alla dose ed al meccanismo d'azione della molecola e caratterizzati da regressione spontanea. Tali eventi sono stati imputabili a errore posologico, via di somministrazione errata e anche a scambio del farmaco: tutti fattori evitabili se chi somministra il farmaco presta la dovuta attenzione, che dovrebbe sempre caratterizzare la gestione consapevole dei farmaci.

Conclusioni

Il salbutamolo, caratterizzato da effetto a rapida insorgenza e breve durata d'azione, rappresenta il cardine per il trattamento delle riacutizzazioni asmatiche, da somministrare modulando la dose in base all'età del paziente e alla gravità dell'episodio, per via inalatoria o, in assenza di adeguata risposta, anche E.V. Sappiamo che la quantità di farmaco erogata non è costante per tutti i device: esistono diversi tipi di distanziatori [51] e di nebulizzatori [52], ciascuno con caratteristiche e potenzialità proprie. In accordo a quanto raccomandato dall'EMEA nelle *Linee Guida per la Terapia Inalatoria* [53] è auspicabile che il produttore di ciascun device dichiari la quota di farmaco respirabile erogato, in modo che si possa stabilire la dose da somministrare a ciascun paziente, massimizzando l'efficacia e limitando gli effetti collaterali.

Conflitto di interessi

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

Bibliografia

1 Bullowa JG, Kaplan DM. On the hypodermic use of adrenalin chloride in the treatment of asthmatic attacks. Med News 1903;83:787-90.

2 Waldeck B. Beta-adrenoceptor agonists and asthma - 100 years of development. Eur J Pharmacol 200;445:1-12.

3 Gryglewski R, Vane JR. The inactivation of noradrenaline and isoprenaline in dogs. Br J Pharmacol 1970;39:573-84.

4 Jack D. A way of looking at agonism and antagonism: lessons from salbutamol, salmeterol and other b-adrenoceptor agonists. Br J Clin Pharmacol 1991;31:501-14.

5 Lands AM, Arnold A, McAuliff JP, et al. Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines. Nature 1967;214:597-8.

6 Sears MR, Lötvall J. Past, present and future-beta-2-adrenoceptor agonists in asthma management. Respir Med 2005;99:152-70.

7 Blake K, Madabushi R, Derendorf H, et al. Population pharmacodynamic model of bronchodilator response to inhaled albuterol in children and adults with asthma. Chest 2008;134:981-9.

8 Hislop A. Airway and blood vessel interaction during lung development. J Anatomy 2002;201:324-34.

9 Sparrow MP, Weichselbaum, McCray PB. Development of the innervation and airway smooth muscle in human fetal lung. Am J Respir Cell Mol Biol 1999;20:550-60.

10 Bønnelykke K, Jespersen JJ, Bisgaard H. Early bioavailability of inhaled salbutamol reflects lung dose in children. Br J Clin Pharmacol 2008;66:562-3.

11 Morice A, Schofield P, Keal E, et al. A comparison of the ventilatory, cardiovascular and metabolic effects of salbutamol, aminophylline and vasoactive intestinal peptide in normal subjects. Br J Clin Pharmacol 1986;22:149-53.

12 Neville A, Palmer J, Gaddie J, et al. Metabolic effects of salbutamol: comparison of aerosol and intravenous administration. Br Med J 1977;1:413-4.

13 Rohr AS, Spector SL, Rachelefsky GS, et al. Efficacy of parenteral albuterol in the treatment of asthma. Comparison of its metabolic side effects with subcutaneous epinephrine. Chest 1986;89:348-51.

14 Aherns C, Smith G. Albuterol: an adrenergic agent for use in the treatment of asthma pharmacology, pharmacokinetics and clinical use. Pharmacotherapy 1984;4:105-21.

15 Bremmer P, Woodman K, Burgess C, et al. A comparison of the cardiovascular and metabolic effects of formoterol, salbutamol and fenoterol. Eur Respir J 1993;6:204-10.

16 Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. Chest 2004;125:2309-21.

17 Fowler SJ, Lipworth BJ. Pharmacokinetics and systemic β_2-adrenoceptor-mediated responses to inhaled salbutamol. Br J Clin Pharmacol 2001;51:359-62.

18 Hall JA, Petch ML, Brown MJ. Intracoronary injections of salbutamol demonstrate the presence of functional β2-receptors in the human heart. Circulation Res 1989;65:546-53.

19 Arnold JM, McDevitt DG. Heart rate and blood pressure responses to intravenous boluses of isoprenaline in the presence of propanolol, practolol and atropine. Br J Clin Pharmacol 1983;16:175-84.

20 Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulizers for beta-agonist treatment of acute asthma. Cochrane Database Syst Rev 2013;CD000052.

21 Deerojanawong J, Manuyakorn W, Prapphal N, et al. Randomized controlled trial of salbutamol aerosol therapy via metered dose inhaler-spacer vs jet nebulizer in young children with wheezing. Pediatr Pulmonol 2005;39:466-72.

22 Lipworth BJ, McDevitt DG. Beta-adrenoceptor responses to inhaled salbutamol in normal subjects. Eur J Clin Pharmacol. 1989; 36: 239-45.

23 Lipworth BJ, Clark RA, Dhillon DP, et al. β-Adrenoceptor responses to high doses of inhaled salbutamol in patients with bronchial asthma. Br J Clin Pharmacol 1988;26:527-33.

24 Haffner CA, Kendall MJ. Metabolic effects of β_2-agonists. J Clin Pharm Ther 1992;17:155-64.

25 Neville A, Palmer J, Gaddie J, et al. Metabolic effects of salbutamol: comparison of aerosol and intravenous administration. Br Med J 1977;1:413-4.

26 Wheeldon N, McDevitt D, McFarlane L et al. β-adrenoreceptor subtypes mediating metabolic effects of BRL 35135 in man. Clin Sci 1994;86:331-7.

27 Mandelberg A, Krupnik Z, Houri S, et al. Salbutamol metered-dose inhaler with spacer for hyperkalemia. How fast? How safe? Chest 1999;115:617-22.

28 Phillips PJ, Vedig AE, Jones PL, et al. Metabolic and cardiovascular side effects of the β_2-adrenoceptor agonists salbutamol and rimiterol. Br J Clin Pharmacol 1980;9:483-91.

29 Holgate S, Stubbs, Wood P, et al. Airway and metabolic resistance to intravenous salbutamol: a study in normal man. Clin Sci 1980;59:155-61.

30 Assadi F. Therapy of acute bronchospasm complicated by lactic acidosis and hypokalemia. Clin Pediatr 1989;28:258-60.

31 Burdet L, Schultz Y. Thermogenic effect of bronchodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1997;52:130-5.

32 Newth C, Asmler B, Anderson G, et al. The ventilatory and oxygen costs in the anesthetized Rhesus monkey of inhaling drugs used in the therapy and diagnosis of asthma. Am Rev Respir Dis 1991;143:766-71.

33 Amoroso P, Wilson S, Moxham J, et al. Acute effects of inhaled salbutamol on the metabolic rate of normal subjects. Thorax 1993;48:882-885.

34 Burdet L, Schultz Y. Thermogenic effect of bronchodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1997;52:130-5.

35 Mukhopadhyay S, Seddon P, Earl G, et al. How can we optimise inhaled beta2 agonist dose as 'reliever' medicine for wheezy pre-school children? Study protocol for a randomised controlled trial. Trials 2016;17:541.

36 Rothenberg M. The breath-stream dynamics of simple-released plosive production. Bibliotheca Phonetica VI. Basel: Karger 1968.

37 Hogg J. The pathology of asthma. Clin Chest Med 1984;5:567-71.

38 Sellers WFS. Inhaled and intravenous treatment in acute severe and life-threatening asthma. Br J Anaesth 2002;110:183-90.

39 Lipworth BJ, Clark DJ. Effects of airway caliber on lung delivery of nebulised salbutamol. Thorax 1997;52:1036-9.

40 Lumb AB. Nunn's applied respiratory physiology. London: Churchill Livingstone 2010.

41 Indinnimeo L, Chiappini E, Del Giudice MM. Guideline on management of the acute asthma attack in children by Italian Society of Pediatrics. Ital J Pediatr 2018;44:46.

42 British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guideline Network. British Guideline on the management of asthma. 2016. Available online at: www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/asthma/btssign-asthma-guideline-2016.

43 National Asthma Council Australia. Australian Asthma Handbook. 2017

44 Global Initiative for Asthma GINA report: global strategy for asthma management and prevention. 2017. Available online at: https://ginasthma.org/gina-reports.

45 Lougheed MD, Lemiere C, Ducharme FM, et al. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. Can Respir J 2012;19:127-64.

46 Barry PW, O'Callaghan C. An in vitro analysis of the output of salbutamol from different nebulizers. Eur Respir J 1999;13:1164-9.

47 Dolovich, MB, Ahrens RC, Hess DR, et al.; American College of Asthma, Allergy, and Immunology. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. Chest 2005;127:335-71.

48 Newman SP, Talalee N, Clarke SW. Salbutamol aerosol delivery in man with the Rondo Spacer. Acta Ther 1991;17:49-58.

49 Mazhar SH, Ismail NE, Newton DA, et al. Relative lung deposition of salbutamol following inhalation from a spacer and a Sidestream jet nebulizer following an acute exacerbation. Br J Clin Pharmacol 2007;65:334-7.

50 Bønnelykke K, Jespersen JJ, Bisgaard H. Age dependent systemic exposure to inhaled salbutamol. Br J Clin Pharmacol 2007;64:241-4.

51 Vincken W, Levy ML, Scullion J, et al. Spacer devices for inhaled therapy: why use them, and how? ERJ Open Res 2018;4:00065-2018.

52 Kantar A, Cutrera R, Baraldi E, et al. Nuove tecnologie di nebulizzazione e raccomandazioni per l'appropriata somministrazione dei broncodilatatori e dei corticosteroidi in età pediatrica. Pneumologia Pediatrica 2012;45:27-56.

53 EMEA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents. London: 2009. Doc. Ref. CPMP/EWP/4151/00. www.ema.europa.eu/en/requirements-clinical-documentation-orally-inhaled-products-oip-including-requirements-demonstration.

RIAP
Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
due 2019 ▪ 26-32

pneumologia

Tutto quello che c'è da sapere (o quasi) sulla sindrome delle apnee ostruttive del sonno in età pediatrica

Marcella Gallucci
Emanuela di Palmo
Luca Bertelli
Giampaolo Ricci

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Clinica Pediatrica, Università di Bologna

Parole chiave: ***OSAS, apnea, sonno, pediatria, adeno-tonsilectomia***

Abstract

I disturbi respiratori del sonno comprendono un ampio spettro di patologie di cui la sindrome delle apnee ostruttive del sonno (Obstructive Sleep Apnea Syndrome, OSAS) rappresenta la manifestazione clinicamente più significativa che raggiunge una prevalenza del 5-7% nel bambino. L'OSAS è un disturbo respiratorio caratterizzato da episodi di ostruzione completa o parziale delle alte vie aeree che disturbano la ventilazione e l'architettura del sonno. In età pediatrica il fattore di rischio più comune è la presenza di ipertrofia adeno-tonsillare, seguita da altri fattori patogenetici indipendenti tra cui l'obesità, le anomalie cranio-facciali e le patologie neuromuscolari. La diagnosi può essere insidiosa ma fondamentale per prevenire le morbidità associate (disturbi neuro-comportamentali, complicanze cardio-vascolari), talora non completamente reversibili dopo specifico trattamento. La polisonnografia notturna rappresenta il gold standard per la diagnosi e la stima della severità, ma la pulsossimetria può essere un valido strumento di screening soprattutto nei bambini senza fattori di rischio aggiuntivi. L'approccio terapeutico dovrebbe essere sempre graduale e guidato dalla severità del disturbo e prevede diverse opzioni terapeutiche sia mediche che chirurgiche.

Introduzione

Il sonno è una delle maggiori funzioni fisiologiche. Essenziale per la nostra sopravvivenza, assicura il recupero dell'energia dissipata durante la veglia dalle innumerevoli attività fisiche e metaboliche e riveste un ruolo fondamentale nell'accrescimento e nello sviluppo del SNC in età evolutiva.

Durante il sonno si verificano numerose modificazioni nella funzione e nel controllo del sistema respiratorio che possono risultare in alterazioni clinicamente significative della funzione delle vie aeree superiori e del ricambio dei gas.

Mentre dormiamo infatti si assiste a un cambiamento sia del pattern del respiro che della risposta ventilatoria alla maggior parte degli stimoli esterni, a causa di una parziale depressione del sistema di controllo della respirazione [1]. Alcuni di questi cambiamenti includono una ridotta risposta ventilatoria agli stimoli ipercapnici e ipossici, un decremento della ventilazione e della frequenza respiratoria in parte causati dalla riduzione della ventilazione comportamentale e un alterato funzionamento dei muscoli connessi con la respirazione. In particolar modo si osserva una diminuzione del tono dei muscoli che mantengono pervie le vie aeree superiori con conseguente aumento delle resistenze e aumentata probabilità di collasso delle alte vie aeree [2].

Si intuisce facilmente come, in presenza di un equilibrio così instabile, qualsiasi perturbazione che determini una riduzione del calibro delle alte vie aeree, come un'insufficienza funzionale di tipo neuromuscolare o un'ipertrofia dei tessuti adenotonsillari, possa precipitare un'ostruzione.

I disturbi respiratori del sonno in età pediatrica comprendono un ampio spettro

Corrispondenza

Marcella Gallucci
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Clinica Pediatrica, Università di Bologna
via Massarenti, 11
40138 Bologna
E-mail: marcellagallucci@yahoo.it

OPEN ACCESS © Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

di patologie di variabile severità di cui la sindrome delle apnee ostruttive del sonno (*Obstructive Sleep Apnea Syndrome*, OSAS) rappresenta la manifestazione più evidente e clinicamente più significativa. Una recente classificazione di tali disturbi è stata recentemente schematizzata dalle linee guida europee ERS (Kaditis et al.) ed è riassunta nella Tabella I [3].

L'OSAS è un disturbo respiratorio caratterizzato da episodi di ostruzione completa o parziale delle alte vie aeree che disturbano la ventilazione e l'architettura del sonno.

La prevalenza del disturbo può raggiungere picchi del 4-6% in età pediatrica e la diagnosi può essere insidiosa dal momento che non di rado è presente una discordanza o una correlazione non sempre lineare tra il quadro obiettivo e la gravità della patologia [4 5].

L'OSAS è un disturbo multifattoriale, cioè numerosi fattori intervengono nella sua patogenesi, pertanto l'approccio diagnostico-terapeutico dovrebbe prevedere la collaborazione di diverse figure professionali (pediatri, otorini, specialisti di chirurgia maxillo-facciale, odontoiatri).

In età pediatrica il fattore di rischio più comune per lo sviluppo di OSAS è la presenza di ipertrofia adenotonsillare, seguita da altri fattori patogenetici indipendenti tra cui l'obesità, la presenza di anomalie cranio-facciali isolate o associate a quadri sindromici, nonché la presenza di patologie neuromuscolari genetiche e/o congenite che hanno come comune denominatore una riduzione del tono muscolare che compromette la pervietà delle alte vie aeree durante il sonno (Tab. II) [3].

Il grading dell'ipertrofia adenotonsillare valutato secondo la scala di Brodsky sembra essere un debole predittore della severità dell'OSAS in età pediatrica, cioè all'aumentare del grado tonsillare non sempre aumenta la gravità del disturbo, a conferma del fatto che molteplici fattori oltre alle dimensioni tonsillari intervengono nella patogenesi dei disturbi respiratori ostruttivi nel sonno (SDB).

Alcuni quadri sindromici associati a malformazioni cranio-facciali tra cui le sindromi di Crouzon, Apert, Pierre Robin, Treacher Collins e la Trisomia 21 sono particolarmente a rischio per lo sviluppo di disturbi respiratori ostruttivi del sonno e di OSAS [3 4].

Anche una storia di atopia e/o asma determinando infiammazione ed edema della mucosa nasofaringea può aumentare il rischio e la severità dell'OSAS. La rinite allergica è frequentemente causa di ostruzione nasale persistente ed è spesso associata ai disturbi respiratori del sonno. Alcuni studi hanno evidenziato come in bambini allergici sia presente disregolazione del sonno correlata non solo a un aumento di *microarousals* (microrisvegli) ma anche al rilascio di mediatori e citochine implicate nella risposta allergica. Altre condizioni che si associano ai disturbi respiratori nel sonno in età pediatrica comprendono l'etnia afro-americana, la drepanocitosi, il mielomeningocele, i quadri di laringomalacia e alcune malattie genetiche come l'acondroplasia e la mucopolisaccaridosi [4].

Tabella I. Classificazione dei disturbi respiratori del sonno (da Kaditis et al., 2016 [3], mod.).

	Definizione
Disordini respiratori ostruttivi del sonno (*Obstructive Sleep disordered Breathing* - SDB)	Disfunzione delle alte vie aeree durante il sonno caratterizzata da russamento e/o aumento dello sforzo respiratorio durante il sonno che risultano in un aumento delle resistenze delle alte vie aeree e della collassabilità faringea
Singole entità	
Russamento primario	Russamento abituale (>3 notti/settimana) senza apnee, iponee, frammentazione del sonno o alterazioni del ricambio dei gas ematici
Sindrome da aumentata resistenza delle alte vie aeree	Russamento, aumentato lavoro respiratorio, frequenti arousals ma non eventi ostruttivi riconoscibili né anomalie dei gas ematici
Ipoventilazione ostruttiva	Russamento e aumento anomalo della pressione parziale di CO2 in assenza di riconoscibili eventi ostruttivi
Sindrome delle apnee ostruttive del sonno	Episodi ricorrenti di ostruzione parziale o completa delle alte vie aeree (ipopnee, apnee ostruttive o miste) che disturbano la normale ossigenazione, ventilazione e pattern del sonno

Tabella II. Fattori di rischio associati ai disturbi respiratori del sonno in età pediatrica (da Kaditis et al., 2016 [3], mod.).

Ipertrofia tonsillare
Obesità
Rinite allergica/ostruzione nasale/ipetrofia adenoidea
Malformazioni cranio-facciali/malocclusione dentaria
Quadri sindromici con "midface deficiency" (Apert syndrome, Crouzon syndrome, Pfeiffer syndrome, palatoschisi corretta e non corretta)
Quadri sindromici con ipoplasia mandibolare (Pierre Robin sequence, Treacher Collins syndrome, Nager syndrome, Stickler syndrome)
Malattie neuromuscolari (Distrofia muscolare di Duchenne, distrofia muscolare miotonica, paralisi cerebrale)
Malformazioni complesse (Acondroplasia, Malformazione di Arnold-Chiari, Sindrome di Down, Sindrome di Ehlers-Danlos, Mucopolisaccaridosi, sindrome di Prader-Willi)
Drepanocitosi

Sintomi e complicanze dell'OSAS

Il sintomo più comune e precoce della presenza di disturbi respiratori del sonno in età pediatrica è rappresentato dal russamento abituale, che è presente cioè almeno 3 notti/settimana ma non è associato a frequenti risvegli o alterazioni del ricambio dei gas ematici [3].

Gli episodi di ostruzione parziale o completa delle alte vie aeree durante il sonno sono spesso associati ad *arousals* (microrisvegli riconoscibili all'EEG), frammentazione del sonno, ipossiemia intermittente e ipercapnia.

Secondo le linee guida dell'*American Academy of Pediatrics* (AAP) sintomi suggestivi di OSAS che emergono dalla storia clinica comprendono oltre al russamento abituale, l'osservazione di respirazione rumorosa/difficoltosa durante il sonno, l'osservazione diretta di apnee, di posizioni anomale durante il sonno (posizione seduta o con il capo iperesteso), cianosi, mal di testa al risveglio, deficit d'attenzione/iperattività, enuresi e disturbi dell'apprendimento [4].

All'esame obiettivo frequenti segni clinici associati a OSAS oltre all'ipertrofia tonsillare includono la presenza di obesità/sovrappeso, talora scarso accrescimento staturo-ponderale, facies adenoidea, palato duro stretto, micrognatia/retrognatia, ipertensione arteriosa.

Tra le complicanze più comuni e precoci di tale disturbo rientrano i disturbi neuro-comportamentali durante la veglia e in particolar modo deficit cognitivi, tra cui disturbi della memoria e dell'attenzione, ritardo del linguaggio, delle funzioni esecutive nonché insorgenza di iperattività e aggressività. Tali effetti deriverebbero dalla frammentazione sia della microstruttura che macrostruttura del sonno causata dai numerosi eventi ostruttivi e dai microrisvegli.

Come proposto da Beebe e Gozal, la frammentazione del sonno, episodi di ipossia intermittente e ipercapnia determinerebbero un'alterazione del metabolismo e della neurochimica delle regioni prefrontali della corteccia cerebrale che sono specificatamente implicate in funzioni esecutive e nell'attenzione [6].

In uno studio di Carole e Marcus pubblicato sul *New England* è stato dimostrato come il trattamento chirurgico dell'OSAS in bambini d'età scolare non determini il miglioramento significativo di alcune funzioni esecutive e dell'attenzione, pur migliorando i sintomi e outcomes secondari di comportamento, qualità di vita e indici polisonnografici [7]. Questa preoccupante evidenza conferma la necessità di ottenere una diagnosi precoce di OSAS prima che le sequele neuro-cognitive si presentino.

Diversi studi hanno mostrato la comparsa di modificazioni cardiache in pazienti affetti da OSAS non trattato che interessano sia il ventricolo destro che il ventricolo sinistro, verosimilmente correlate alla presenza di ipossiemia arteriosa persistente, ipercapnia e acidosi respiratoria ma anche a una disfunzione della regolazione autonomica che si tradurrebbe in alterazioni della pressione sisto-distolica. Le complicanze cardiovascolari comprendono l'insorgenza di policitemia, ipertrofia biventricolare, ipertensione arteriosa e nei casi di estrema gravità cuore polmonare [8 9].

Bambini con OSAS possono inoltre presentare un rallentamento dell'accrescimento staturo- ponderale le cui cause sembrerebbero includere un basso apporto calorico associato all'ipertrofia adenotonsillare, un'eccessiva spesa calorica secondaria all'aumento del lavoro respiratorio e un anomalo rilascio dell'ormone della crescita, secondario alla perdita di sonno profondo non-REM durante il quale avviene il fisiologico rilascio di GH. L'associazione tra ritardo dell'accrescimento staturo-ponderale e OSAS è confermata peraltro dall'osservazione che bambini con OSAS tendono a presentare un netto guadagno della velocità di crescita dopo correzione chirurgica mediante adeno-tonsillectomia [10 11].

Strumenti diagnostici

Anche se alcuni sintomi e segni possono essere fortemente indicativi di OSAS, la storia clinica e l'esame obiettivo da soli non sono in grado di distinguere il russamento primario dall'OSAS, né di identificare i bambini a rischio di complicanze [3]. Il gold standard per la diagnosi di OSAS è rappresentato dalla Polisonnografia notturna (PSG) una metodica che consente di eseguire la registrazione notturna in continuo di parametri fisiologici in relazione alle diverse fasi del sonno. La PSG comunemente comprende sensori elettroencefalografici che permettono la stadiazione del sonno, un elettro-oculogramma bilaterale, sensori che rilevano il tono muscolare dei muscoli submentonieri e tibiali, una pulsossimetria notturna, un sensore che rileva il flusso oronasale, sensori che rilevano i movimenti addominali e della gabbia toracica e sensori di rilevazione della pressione parziale di CO2. La PSG è un esame costoso e non in dotazione di tutti centri, tuttavia è l'unico strumento che permette di distinguere le apnee di origine centrale da quelle periferiche e di studiare la gravità della patologia.

Anche la definizione di apnea e la sua durata in età pediatrica deriva dall'esame polisonnografico, che identifica come un evento di apnea una "caduta del picco del segnale di flusso oro-nasale ≥ 90% dalla linea basale, che abbia una durata di almeno 2 respiri" [4 12 13].

Allo stesso modo anche tutti gli altri gli eventi respiratori durante il sonno (iponee, arousals, ipoventilazione durante il sonno) vengono definiti dall'esame polisonnografico. La PSG viene interpretata secondo i criteri dell'*American Academy Sleep Medicine* (AASM). Gli indici polisonnografici utilizzati per la stadiazione di severità dell'OSAS tengono conto del numero totale di eventi ostruttivi e centrali per ora di sonno e comprendono l'indice di apnea-ipopnea (AHI), l'indice di apnea-ipopnea ostruttiva (OAHI) e l'indice di apnea centrale (CAI) [12 13].

Il più noto e usato è l'AHI (*Apnea-hypopnea index*) che corrisponde al numero di apnee/ipopnee di qualsiasi natura (ostruttive o centrali) per ora di sonno. Per la classificazione di gravità dell'OSAS si fa riferimento alla Tabella III.

Come già accennato non tutti i centri ospedalieri sono dotati di tale apparecchiatura, per tale motivo sono state studiate tecniche di screening semplificate e più economiche, prima fra tutte la pulsossimetria notturna (PN). Quest'ultima può essere un valido strumento diagnostico per l'OSAS, quando mostri un pattern caratterizzato da cluster di desaturazioni cicliche. La PN consente quando positiva di ottenere la diagnosi di OSAS e di migliorare l'appropriatezza e la sicurezza degli interventi terapeutici (primo fra tutti l'adenotonsillectomia) anche in centri non dotati di polisonnografo.

Tabella III. Classificazione della severità dell'OSAS: AHI (da Kaditis et al., 2016 [3] e Marcus et al., 2012 [4], mod.).

Grado OSAS	
Iniziale	AHI ≥ 1 e < 3
Lieve	AHI ≥ 1 e < 5
Moderata	AHI ≥ 5 e < 10
Grave	AHI ≥ 10

Tale metodica viene interpretata secondo i "criteri di Brouilette" [14]. In accordo con questi ultimi una desaturazione è definita come una caduta della SaO2 ≥ 3% rispetto al valore di riferimento.

e per cluster di desaturazioni si intendono 5 o più desaturazioni che si verificano in un periodo di 10-30 minuti. La pulsossimetria notturna è considerata positiva in presenza di 3 o più *cluster* di desaturazione e almeno 3 desaturazioni inferiori al 90%. Un esame è definito negativo in assenza di entrambi i criteri [14 15].

I dati della letteratura ci mostrano che la pulsossimetria notturna ha un elevato valore predittivo positivo (97%) per OSAS moderato-severa se confrontata con la polisonnografia, pertanto nei casi di positività della stessa l'esecuzione della PSG notturna potrebbe non essere necessaria, se non in casi particolari in cui sia prudente quantificare il rischio peri e post operatorio (bambini con quadri sindromici, pazienti a rischio, con obesità grave, bambini con età minore di 3 anni) [3].

Tuttavia tale metodica ha mostrato un basso valore predittivo negativo (47%), cioè quasi la metà delle diagnosi di OSAS potrebbe essere persa in presenza di una pulsossimetria negativa.

A partire dal 2004 è stato introdotto un sistema a punteggio di interpretazione della pulsossimetria notturna, il *McGill oximetry scoring system* (MOS) utilizzato per descrivere diversi livelli di severità dell'OSAS. Il MOS si basa sulla identificazione di

nadirs diversi di SaO2 usati per stratificare il grado di severità dell'esame [16]. Un altro parametro utile nell'interpretazione della pulsossimetria notturna è l'indice di desaturazione dell'emoglobina (ODI) definito come il numero di desaturazioni ≥ 4% registrate in un'ora di sonno e valutato in diversi studi come predittore di apnee ostruttive similmente all'AHI [16-18]. Bambini con normale pulsossimetria ed età > 3 anni sono considerati a basso rischio di complicanze respiratorie maggiori in seguito ad adenotonsillectomia; la pulsossimetria notturna eseguita in bambini senza fattori di rischio aggiuntivi e con età superiore ai 3 anni potrebbe da sola fornire indicazioni circa la priorità del trattamento o la necessità di osservazione dopo adenotonsillectomia [3 16]. La polisonnografia notturna è invece raccomandata prima dell'intervento di adenotonsillectomia in bambini con OSAS soprattutto in presenza di: obesità, malformazioni cranio-facciali, disordini neuromuscolari, quadri sindromici o quando la necessità di trattamento è dubbia, nell' OSAS moderata-severa e prima e dopo espansione rapida mascellare o applicazione di dispositivi ortodontici e terapia ventilatoria con CPAP e/o NIV [3].

Trattamento dell'OSAS

La gestione dell'OSAS deve avvalersi di un team multispecialistico che preveda la collaborazione di diversi specialisti: pediatri, otorini, odontoiatri, maxillo-facciali, endocrinologi e cardiologi.

Secondo le recenti linee guida ERS, le indicazioni al trattamento dell'OSAS in età pediatrica sono le seguenti:

1. Presenza di polisonnografia con AHI > 5 indipendentemente dalla presenza di morbidità.
2. AHI 1-5 in presenza di:
   - comorbidità cardio-vascolare;
   - comorbidità del SNC;
   - enuresi;
   - ritardo di crescita;
   - riduzione qualità di vita;
   - fattori di rischio per persistenza di SDB.
3. In caso di fattori di rischio per OSAS e nel caso in cui non fosse possibile eseguire una PSG, il trattamento può essere considerato in presenza di una pulsossimetria positiva o un questionario specifico per SDB suggestivo di OSAS [4].

Le opzioni terapeutiche dell'OSAS comprendono:

- intervento di adenotonsillectomia in caso di presenza di ipertrofia adenotonsillare;
- terapia medica che si avvale principalmente di steroidi nasali nei casi di OSAS lieve e/o associata a rinite allergica e ipertrofia adenoidea e di antileucotrienici (Montelukast);
- terapia dietetica in caso di obesità;
- terapia ventilatoria con CPAP, indicata soprattutto in pazienti con OSAS e obesità in cui sia stato comunque avviato adeguato trattamento dietetico o come terapia ponte in bambini molto piccoli (< 3 anni) con OSAS moderata-severa e/o nei casi in cui sia controindicato l'approccio chirurgico [3];
- chirurgia maxillo-facciale in caso di OSAS associata a malformazioni cranio-facciali maggiori suscettibili di correzione;
- terapia ortodontica (es. espansione palato duro, applicazione di dispositivi ortodontici) nei casi di malocclusione e/o palato ogivale.

L'approccio terapeutico dovrebbe essere sempre graduale e guidato dalla severità del disturbo respiratorio nel sonno.

L'adenotonsillectomia è il trattamento più comune ed efficace per l'OSAS e sembra essere risolutivo in una percentuale che va dal 75 al 100% dei bambini [19 20].

La scelta del trattamento chirurgico in bambini al di sotto dei tre anni dovrebbe essere accompagnata da un inquadramento diagnostico completo mediante polisonnografia, al fine di quantificare e ridurre i rischi post operatori.

Predittori polisonnografici di morbidità post-operatoria sono rappresentati da un AHI > 10/h e una SaO2 nadir < 80%.

Ulteriori fattori di rischio che aumentano il rischio di complicanze post-operatorie includono un'età < 3 anni, la presenza di obesità, di cardiopatie, difetti di crescita, anomalie cranio facciali associate a quadri sindromici complessi o malattie genetiche e disturbi neuromuscolari.

Pazienti con queste caratteristiche devono essere ricoverati e operati in ospedali dotati di un'unità di terapia intensiva. Per gli stessi si raccomanda il monitoraggio pulsossimetrico con allarme fino al

mattino successivo dopo l'intervento di adenotonsillectomia. È altresì indicata una polisonnografia post-operatoria [4 21].

Le complicanze che possono verificarsi nell'immediato post-operatorio sono:

- peggioramento dell'OSAS conseguente a edema delle alte vie aeree e ad aumento delle secrezioni, associato o meno a laringospasmo;
- comparsa di disidratazione e ipercapnia;
- depressione respiratoria da parte di farmaci anestetici, narcotici e come conseguenza dell'uso dell'O2 in bambini con un drive respiratorio alterato;
- comparsa di edema polmonare post-ostruttivo [22].

Per quel che riguarda la terapia medica dell'OSAS, numerose evidenze dimostrano come l'uso di corticosteroidi endonasali per un periodo da 4 a 6 settimane, possa indurre un'attenuazione dei sintomi ostruttivi notturni in bambini con ipertrofia adenotonsillare e OSAS di grado lieve. Brouilette et al. hanno rilevato un significativo miglioramento clinico dell'OSAS dopo un ciclo di terapia con Fluticasone propionato alla dose di 100 µg/die somministrato per 6 settimane, in bambini con OSAS di grado lieve di età compresa tra 1 e 10 anni [23].

È stato ipotizzato che gli steroidi topici attraverso il loro effetto antinfiammatorio e linfolitico possano determinare una riduzione dell'ipertrofia adenotonsillare. La maggiore efficacia tuttavia è stata evidenziata in casi di OSAS lieve definita da un AHI < 5/ora. Inoltre non ci sono attualmente molti studi che dimostrino la durata dell'effetto terapeutico dei corticosteroidi topici dopo sospensione. La terapia steroidea può trovare applicazione in quei pazienti in attesa di ulteriori interventi terapeutici come l'adenotonsillectomia, la terapia ortodontica o l'adattamento alla ventilazione non invasiva [24].

Anche i farmaci antileucotrienici come il montelukast sono risultati efficaci nel trattamento dell'OSAS lieve e nella patologia residua post AT [25].

L'associazione di corticosteroidi nasali e montelukast somministrati per 6-12 settimane ha dimostrato di diminuire la gravità dell'OSAS lieve-moderata con una risposta meno favorevole nei bambini obesi o d'età superiore a 6 anni e potrebbe fornire un'alternativa efficace all'adenotonsillectomia in particolare nei bambini più piccoli e non-obesi [26].

Tra le alternative terapeutiche non chirurgiche dell'OSAS trova infine un posto dignitoso l'utilizzo della ventilazione notturna non invasiva e in particolar modo l'applicazione di pressione positiva continua a livello delle alte vie aeree (*Continuous Positive Airway Pressure*, CPAP), tramite maschera nasale, oro-nasale o facciale. La CPAP può essere considerata la metodica di ventilazione non invasiva più efficace per il trattamento di bambini con OSAS residua dopo adenotonsillectomia o per i quali l'intervento sia controindicato, o ancora per pazienti con fattori di rischio aggiuntivi quali obesità, anomalie cranio-facciali e disturbi neurologici. È inoltre indicata anche per stabilizzare il paziente in fase peri-operatoria o come terapia ponte in quei pazienti con OSAS severa ma troppo piccoli per essere sottoposti a intervento di adenotonsillectomia [4 27 28].

Conclusioni

L'OSAS è una patologia che può raggiungere una prevalenza del 5-7% nella popolazione pediatrica.

La diagnosi può essere insidiosa ma l'identificazione precoce è molto importante dal momento che questa patologia può essere associata a una notevole morbidità in età pediatrica, talora non completamente reversibile dopo specifico trattamento.

La gestione dell'OSAS prevede la presenza di un team multispecialistico che si avvale della collaborazione di diverse figure professionali al fine di assicurare un trattamento mirato ed efficace del disturbo.

L'approccio multidisciplinare è essenziale per identificare sia i numerosi fattori di rischio che i fattori aggravanti della patologia al fine di ottenere una precoce diagnosi e una corretta gestione terapeutica.

La polisonnografia notturna, pur essendo il gold standard per la diagnosi e la stima della severità della patologia, è disponibile solo in pochi centri specializzati non accessibili a tutti i pazienti. La pulsossimetria notturna può essere un valido strumento per lo screening dei disturbi respiratori del sonno soprattutto nei bambini senza fattori di rischio aggiuntivi e con un'età superiore ai 3 anni.

Confitto di interessi

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

Bibliografia

1 Douglas NJ. Control of ventilation during sleep. Clin Chest Med 1985;6:563-75.

2 Bussi S, Lecocguic Y, Murciano D, et al. Effect of sleep on respiration. Rev Fr Mal Respir 1982;10:291-307.

3 Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. Eur Respir J 2016;47:69-94. Doi: 10.1183/13993003.00385-2015.

4 Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics 2012;130:e714-e55.

5 Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. Proc Am Thorac Soc 2008;5:242-52.

6 Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. J Sleep Res 2002;11:1-16.

7 Amin R, Katz ES, Arens R, et al. Childhood Adenotonsillectomy Trial (CHAT). A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. N Engl J Med 2013;368:2366-76.

8 Kwok KL, Ng DK, Cheung YF. BP and arterisal distensibility in children with primary snoring. Chest 2003;123:1561-6.

9 Tal A, Leiberman A, Margulis G, et al. Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. Pediatr Pulmonol 1988;4:139-43.

10 Katz ES, Moore RH, Rosen CL, et al. Growth after adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea: an RCT. Pediatrics 2014;134:282-9.

11 Amin R, Anthony L, Somers V, et al. Growth velocity predicts recurrence of sleep-disordered breathing 1 year after adenotonsillectomy. Am J Respir Crit Care Med 2008;177:654-9.

12 Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, et al. AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. 1st ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine 2007.

13 Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med 2012;8:597-619.

14 Brouillette RT, Morielli A, Leimanis A, et al. Nocturnal pulse oximetry as an abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep apnea. Pediatrics 2000;105:405-12.

15 Nixon GM, Brouillette RT. Diagnostic techniques for obstructive sleep apnoea: is polysomnography necessary? Paediatr Respir Rev 2002;3:18-24.

16 Nixon GM, Kermack AS, Davis GM, et al. Planning adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea: the role of overnight oximetry. Pediatrics 2004;113(1 Pt 1):e19-25.

17 Kaditis A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Pediatric OSAS: oxymetry can provide answer when polysomnography is not avaible. Sleep Med Rev 2016;27:96-105.

18 Saito H, Araki K, Ozawa H, et al. Pulse-oximetery is useful in determining the indications for adeno-tonsillectomy in pediatric sleep-disordered breathing. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2007;71:1-6.

19 Šujanská A, Ďurdík P, Rabasco J, et al. Surgical and non surgical therapy of obstructive sleep apnea syndrome in children. Acta Medica 2014;57:135-41.

20 Guilleminault C, Li K, Quo S, et al. Prospective study on the surgical outcomes of children with sleep disordered breathing. Sleep 2004;27:95-100.

21 Randhawa PS, Cetto R, Chilvers G, et al. Long-term quality-of-life outcomes in children undergoing adenotonsillectomy for obstructive sleep apnoea: a longitudinal study. Clin Otolaryngol 2011;36:475-81.

22 Galvis AJ. Pulmonary edema complicating relief of upper airway obstruction. Am J Emerg Med 1987;5:294-29.

23 Brouillette RT, Manoukian JJ, Ducharme FM, et al. Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea. J Pediatr 2001;138: 838-44.

24 Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Cesar JA, et al. Intranasal corticosteroids for nasal airway obstruction in children with moderate to severe adenoidal hypertrophy. Cochrane Database Syst Rev 2008;3:CD006286.

25 Veling MC, Goldman JL, Veling MC, et al. Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:364-70.

26 Kheirandish L, Goldbart AD, Gozal D. Intranasal steroids and oral leukotriene modifier therapy in residual sleep-disordered breathing after tonsillectomy and adenoidectomy in children. Pediatrics 2006;117:e61-6.

27 Uong EC, Epperson M, Bathon SA, et al. Adherence to nasal positive airway pressure therapy among school-aged children and adolescents with obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics 2007;120:e1203-11.

RIAP
Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
due 2019 ▪ 33-34

caso clinico

Cross-reattività tra acari della polvere e crostacei: come districarsi?

Elisabetta Calamelli, Valentina Piccinno, Laura Serra, Paolo Bottau

UOC Pediatria e Nido AUSL di Imola (BO) - E-mail: e.calamelli@ausl.imola.bo.it

Si descrive il caso di L., un ragazzo di 13 anni ricoverato a ottobre 2018 presso il nostro Day Hospital per eseguire Test di Provocazione Orale (TPO) con crostacei (gamberi). Nel dicembre 2016 L. aveva presentato un quadro di orticaria acuta ed eritema delle labbra dopo cena: L. aveva assunto un piatto di gamberi, alimento che da quel momento aveva escluso dalla dieta. In passato aveva già assunto crostacei (compresi i gamberi), molluschi e pesci senza reazioni avverse. Il ragazzo era inoltre affetto da asma persistente e rino-congiuntivite allergica agli acari della polvere. All'epoca L. aveva inoltre intrapreso immunoterapia sublinguale (SLIT) con estratto di acari poi sospesa per comparsa di vomito dopo 20 giorni dall'inizio del trattamento. Un successivo tentativo di ripresa della SLIT era fallito per comparsa di angioedema palpebrale 10 minuti dopo l'assunzione e regredito dopo somministrazione di cetirizina. Per la presenza di asma persistente non controllato L. era stato inoltre sottoposto a controlli spirometrici seriati e aveva intrapreso terapia di fondo con fluticasone inalatorio 200 mcg/die con progressiva normalizzazione della funzionalità respiratoria e acquisizione di buon controllo dei sintomi di asma. Ad aprile 2018 era stato pertanto concordato con la famiglia di intraprendere un iter diagnostico per sospetta allergia ai crostacei anche perché L. desiderava assumerli nuovamente.
Gli SPT per crostacei avevano mostrato sensibilizzazione per il gamberetto (diametro del ponfo 5 mm; Allergopharma, Roma, Italia) e granchio (diametro del ponfo 4 mm; Lofarma, Milano, Italia). È stato inoltre eseguito prick-by-prick (PBP) con gambero cotto risultato positivo (diametro del ponfo 7 mm). Sono stati ripetuti anche gli SPT per i principali allergeni inalanti che hanno confermato la sensibilizzazione agli acari della polvere (*D. pteronyssinus* e *D. farinae*: diametro del ponfo 10 mm; Allergopharma, Roma, Italia).
È stato pertanto eseguito prelievo ematico con dosaggio di IgE specifiche per i principali allergeni inalanti e alimenti (*ThermoFisher Scientific*, Uppsala, Sweden) che ha mostrato sensibilizzazione per acari della polvere (*D. pteronyssinus* e *D. farinae* > 100 kU/L; nDer p 1 > 100 kU/L; rDer p 10 tropomiosina < 0,10 kU/L; Der p 23 35 kU/L) e per i principali crostacei (gambero 0,78 kU/L; aragosta 0,44 kU/L; granchio 0,16 kU/L; rPen a 1 tropomiosina del gambero < 0,10 kU/L).
Vista la discrepanza tra i test diagnostici *in vivo* e *in vitro* con assenza di IgE specifiche per la tropomiosina è stato pertanto eseguito TPO con gamberi cotti a completamento dell'iter diagnostico. L. ha assunto progressivamente una dose cumulativa di 35 gr di gamberi cotti (circa 4,5 gr di proteine) senza reazioni avverse. Dopo il TPO il ragazzo ha proseguito l'assunzione abituale a domicilio di gamberi cotti settimanalmente con buona tolleranza.

Commento al caso clinico

Gli acari della polvere e i crostacei appartengono entrambi al phylum degli artropodi (Fig. 1) [1]. In particolare i crostacei edibili (gamberi, mazzancolle, aragoste, granchi) sono strettamente correlati agli aracnidi (classe a cui appartengono gli acari della polvere) e presentano pertanto caratteristiche simili anche dal punto di vista allergenico [1].
I gamberi sono crostacei appartenenti alla famiglia delle Penaeidae e sono ampiamente consumati; ne esistono di diverse specie tra cui il gambero gigante d'acqua dolce (*Macrobrachium rosenbergii*), il gambero reale (*Melicertus latisulcatus*), il gambero indiano (*Penaeus indicus*), la mazzancolla tropicale (Penaeus aztecus), il gambero boreale (*Pandarus borealis*) e il gambero gigante indopacifico (*Penaeus monodon*) [1].
Le componenti allergeniche sono localizzate principalmente nel cefalotorace, nel tessuto muscolare e nelle uova e hanno funzioni essenziali per il movimento e il metabolismo energetico. Le principali proteine allergeniche contenute nelle differenti specie di gamberi comprendono la tropomiosina (es. Pen a 1, Pen m 1, Pen i 1, Mac r 1, Mel l 1), l'arginina chinasi (es. Pen m 2), la troponina C (es. Pen m 6), la catena leggera 2 della miosina (es. Pen m 3) e le proteine leganti il calcio (es. Pen m 4) [2].
Tra queste la più studiata è la tropomiosina in quanto rappresenta il panallergene dei crostacei: questo allergene appartiene infatti a una famiglia di proteine strutturali altamente conservate, stabili al calore e coinvolte nella contrazione muscolare e che presentano un elevato grado di identità di sequenza aminoacidica non solo tra le diverse specie di crostacei ma anche tra i crostacei e i molluschi, gli acari e gli altri invertebrati [3]. La tropomiosina è inoltre considerata l'allergene maggiore dei gamberi e dei crostacei in generale e rappresenta un marker di allergia alimentare : il 72-98% dei soggetti allergici ai gamberi presenta infatti IgE spe-

OPEN ACCESS © Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

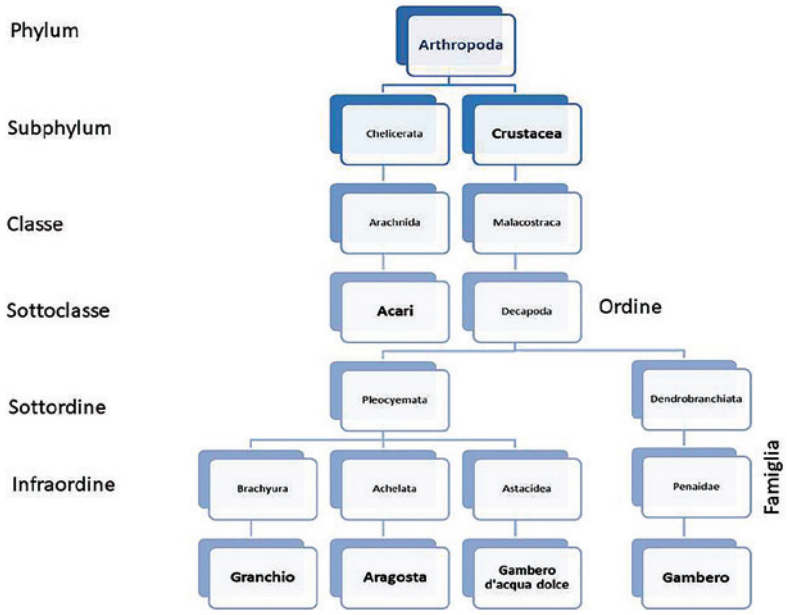


Figura 1. Relazione tassonomica tra acari e crostacei (da www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy [1], mod.).

cifiche per la tropomiosina [3] e la sensibilizzazione verso la tropomiosina incrementa il rischio di reazione al TPO in soggetti con sospetta allergia [4].
Questo allergene è inoltre implicato nei meccanismi di cross-reattività tra acari della polvere e crostacei: fino al 90% dei soggetti allergici ai gamberetti presenta anche IgE specifiche per agli acari per la presenza di reattività crociata verso la tropomiosina Der p 10, un allergene minore del *D. pteronyssinus* [3].
Il work-up allergologico in un bambino/ragazzo con sospetta allergia ai crostacei comprende sempre un'accurata anamnesi (indagando anche la tolleranza verso i molluschi e i pesci e la presenza di allergopatia respiratoria in particolare l'asma), l'esecuzione di test diagnostici in vivo (SPT e PBP) e la ricerca di IgE specifiche per gli allergeni implicati e cross-reattivi (crostacei e acari della polvere) e per le componenti molecolari disponibili (r Pen a 1/Der p 10) [4]. Come ha mostrato il caso presentato, la diagnostica molecolare ci è stata di aiuto: la negatività delle IgE specifiche per l'allergene maggiore del gambero r Pen a 1 è stata maggiormente predittiva dell'outcome del TPO rispetto ai test *in vivo* [3]. Tuttavia il TPO in ambiente protetto è stato comunque necessario e dirimente per escludere un'allergia alimentare in quanto la reazione presentata da L. durante quella cena poteva essere riconducibile alla sensibilizzazione verso altri allergeni del gambero verso cui non è possibile eseguire il dosaggio di IgE specifiche [2].
È possibile inoltre ipotizzare che in quell'occasione L. abbia presentato una reazione avversa non di tipo allergico ma tossico [5].
In conclusione, questo caso evidenzia come tuttora il TPO sia ancora il gold standard nella diagnosi dell'allergia alimentare e dovrebbe essere sempre effettuato a conclusione dell'iter diagnostico, in particolare in quei pazienti con storia clinica dubbia e/o test allergometrici non dirimenti [6].

Conflitto di interessi

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

Bibliografia

1 The NCBI Taxonomy database. www.ncbi.nlm.nih.gov/taxonomy. Ultimo accesso 2 aprile 2019.

2 Ruethers T, Taki AC, Johnston EB, et al. Seafood allergy: a comprehensive review of fish and shellfish allergens. Mol Immunol 2018;100:28-57.

3 La Grutta S, Calvani M, Bergamini M, et al. Allergia alla tropomiosina: dalla diagnosi molecolare alla pratica clinica. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2011;25(02):20-38.

4 Farioli L, Losappio LM, Giuffrida MG, et al. Mite-induced asthma and IgE levels to shrimp, mite, tropomyosin, arginine kinase and Der p 10 are the most relevant risk factors for challenge-proven shrimp allergy. Int Arch Allergy Immunol 2017;174:133-43.

5 Woo CK, Bahna SL. Not all shellfish "allergy" is allergy! Clin Transl Allergy 2011;1:3.

6 Calvani M, Paravati F, Arasi S, et al. Il test di provocazione orale per alimenti nella pratica clinica. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2018;32 (Suppl 1):1-51.

RIAP Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica
due 2019 ▪ 35-43

Controversie in allergologia pediatrica

Prosegue una seconda sessione di confronto scientifico su tematiche allergologiche. Lo spunto è giunto dal Convegno "Incontri e Controversie in Immuno-Allergologia Pediatrica" tenutosi alle Terme di Comano in data 8 settembre 2018. In tale occasione noi Junior Member SIAIP abbiamo avuto l'opportunità di essere coinvolti come protagonisti. Si ringraziano gli organizzatori dell'evento di Comano (dr. Baldo e prof. Novembre) per la preziosa occasione offerta.

Mattia Giovannini, Carla Mastrorilli, Luca Pecoraro, Riccardo Castagnoli

CONTROVERSIA 3

Allergia respiratoria: l'immunoterapia specifica è utile nella prevenzione dell'asma?

Sì. Serena Moser (JM Verona) - Tutor: Manuela Pace (Rovereto)

L'immunoterapia specifica (ITS) presenta un ruolo importante nella prevenzione dell'asma come emerge dai numerosi dati presenti in letteratura. La prima pubblicazione in letteratura che abbia ipotizzato il possibile ruolo preventivo dell'immunoterapia specifica sullo sviluppo di asma è uno studio prospettico della durata di 14 anni pubblicato su Pediatrics nel 1968, e, nonostante sia stata valutata l'efficacia dell'ITS nella terapia dell'asma più che il suo effetto preventivo sullo sviluppo della patologia stessa, ha gettato le basi per gli studi successivi. Johnstone e Dutton hanno reclutato 210 bambini asmatici e li hanno suddivisi in 4 gruppi: un gruppo di controllo e gli altri tre sottoposti ad immunoterapia allergene specifica sottocutanea (SCIT) con diluizioni crescenti di allergene. Gli autori hanno evidenziato come i bambini trattati con ITS nel 72% dei casi erano esenti da sintomi di asma sia dopo 4 anni che al termine dello studio, mentre nel gruppo di controllo solo il 22% non aveva presentato episodi di *wheezing*. Al contrario, i bambini che avevano presentato asma appartenevano quasi esclusivamente al gruppo di controllo. Valutando le differenze tra i gruppi trattati con le diverse diluizioni di allergene sembrerebbe esserci un effetto correlato alla dose, ma non è stata dimostrata una differenza significativa. Per la prevenzione dell'asma nei bambini con rinocongiuntivite allergica ha assunto particolare rilevanza lo studio PAT (*Preventive Allergy Treatment*) di Möller e collaboratori, pubblicato sul Journal of Allergy and Clinical Immunology nel 2002. Si tratta di uno studio prospettico di follow-up sul lungo termine, durato 10 anni, che ha coinvolto sei Centri Pediatrici Europei. L'obiettivo era determinare se la SCIT potesse prevenire l'asma e ridurre l'iperreattività bronchiale in bambini con rinocongiuntivite allergica a graminacee e betullacee. Sono stati arruolati 205 bambini con *skin prick test* e test di provocazione congiuntivale positivi ai suddetti allergeni, che non fossero stati sottoposti in precedenza ad ITS, che non presentassero sintomi consistenti con altri allergeni, né con necessità di terapia quotidiana. Il 20% dei bambini arruolati presentava asma lieve già prima dell'inizio dell'ITS nonostante l'anamnesi negativa per asma. I bambini sono stati randomizzati in due gruppi sulla base di età, sesso, anni di pollinosi e reattività bronchiale. Un gruppo è stato sottoposto a SCIT con estratti di allergeni

OPEN ACCESS © Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

standardizzati appartenenti alla classe delle graminacee e delle betullacee mentre il gruppo di controllo è stato sottoposto solo a stretti controlli clinico-strumentali. In particolare, i bambini sono stati sottoposti frequentemente al test di provocazione bronchiale con metacolina. Gli autori hanno dimostrato che la broncoreattività era migliorata nel gruppo sottoposto a SCIT rispetto al gruppo di controllo, sia durante la stagione di esposizione ai pollini, che in inverno, dopo 2-3 anni di ITS. Inoltre, al termine dei tre anni di immunoterapia circa il 75% dei bambini trattati non presentava asma rispetto al 55% del gruppo di controllo; l'OR (*Odds Ratio*) è risultato essere 2,52, indicando un'associazione positiva tra ITS e il non presentare asma. Il follow-up dei bambini arruolati nello studio PAT è stato proseguito, dimostrando una differenza significativa dopo 5 e 10 anni tra i due gruppi nelle percentuali di bambini con e senza asma, e quindi un effetto preventivo dell'ITS sullo sviluppo di asma che persisteva nel tempo. L'ITS nei bambini con rinocongiuntivite allergica quindi sembrerebbe ridurre il rischio di sviluppare asma negli anni sucessivi. Tale effetto è stato confermato da uno studio italiano randomizzato controllato con placebo in cui sono stati arruolati 113 bambini con rinocongiuntivite allergica ai pollini di graminacee, suddivisi in due gruppi e sottoposti rispettivamente a immunoterapia sublinguale (SLIT) costagionale (circa 4 mesi all'anno) con estratti di pollini di graminacee o a terapia sintomatica. L'OR tra i bambini con e senza asma nei due gruppi dopo 3 anni di ITS è risultato essere 3,8, mostrando un chiaro effetto preventivo della SLIT sullo sviluppo dell'asma. Questi primi due studi hanno tuttavia un'importante limitazione metodologica riconosciuta dagli stessi autori, ovvero che non sono in doppio cieco, ed inoltre la popolazione oggetto degli studi è di piccole dimensioni. Più recentemente tale ipotesi è stata comunque confermata da uno studio retrospettivo, che mediante una banca dati tedesca ha selezionato 118.754 pazienti con rinite allergica non asmatici, dei quali 2.431 sono stati sottoposti a ITS per 3 anni. Con analisi multivariata gli autori hanno evidenziato che i pazienti sottoposti ad ITS avessero un rischio ridotto di presentare asma (RR 0,60; p value 0,003). L'ITS sembra ridurre del 40% il rischio di sviluppare asma nei bambini affetti da rinite allergica. L'effetto preventivo della ITS è stato confermato sia con allergeni stagionali che perenni ed è risultato essere maggiore utilizzando allergeni nativi. Per quanto riguarda la durata dell'ITS è stato dimostrato un beneficio statisticamente significativo sia per ITS di durata inferiore ai 3 anni sia per durate uguali o superiori, con un possibile beneficio maggiore per durate di terapia superiori.

Infine, lo studio GAP (*Grazax Asthma Prevention*), pubblicato da Valovirta et al. nel 2018, ha osservato come endpoint primario dello studio il tempo di insorgenza di asma. In questo studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, sono stati arruolati 812 bambini tra i 5 e i 12 anni con rinocongiuntivite allergica senza asma, randomizzati in due gruppi: uno sottoposto a SLIT con tablet di estratti di pollini di graminacee, ed uno a placebo, seguiti per i due anni successivi alla fine del trattamento. I criteri utilizzati dagli autori per porre diagnosi di asma erano almeno uno tra:

- almeno un episodio di broncospasmo, tosse, dispnea, costrizione toracica ed un aumento ≥ 12% del FEV_1 dopo somministrazione di broncodilatatore;
- *wheezing* con o senza espirio prolungato riscontrato all'esame obiettivo con miglioramento clinico dopo somministrazione di un farmaco anti-asma;
- *wheezing* con o senza espirio prolungato riscontrato all'esame obiettivo ed un aumento ≥ 12% del FEV_1 dopo somministrazione di broncodilatatore.

Per quanto riguarda l'endpoint primario, il tempo di insorgenza di asma, non c'era differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. Una possibile spiegazione fornita dagli autori è che pochi bambini soddisfacevano i criteri utilizzati per porre nuova diagnosi di asma rispetto al numero più cospicui di bambini che hanno presentato broncospasmo o che hanno necessitato di farmaci anti-asma. Riguardo l'endpoint secondario, ovvero i sintomi di asma e l'utilizzo di farmaci anti-asma valutati al termine dei cinque anni, vi era una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (OR 0,66; p value 0,036). Gli autori hanno dimostrato inoltre che la differenza nei sintomi di asma e nell'utilizzo di farmaci anti-asma tra i due gruppi si evidenziava più precocemente d'estate durante il trattamento, ma persisteva in modo significativo nei due anni dopo la fine del trattamento sia d'estate che d'inverno.

In conclusione, ad ulteriore conferma del fatto che l'ITS sia utile nella prevenzione dell'asma, è stato evidenziato

come la stessa venga attualmente considerata l'unico trattamento eziologico delle allergopatie respiratorie. È stato riportato che secondo la *World Allergy Organization* "l'immunoterapia con allergeni può modificare la storia naturale dell'allergia respiratoria prevenendo nuove sensibilizzazioni e/o riducendo il rischio di sviluppare asma" ed anche le Linee Guida GINA 2017 riportano che nella rinite allergica l'ITS intrapresa precocemente possa prevenire l'asma.

Bibliografia di riferimento

Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). J Allergy Clin Immunol 2002;109:251-6.

Schmitt J, Schwarz K, Stadler E, et al. Allergy immunotherapy for allergic rhinitis effectively prevents asthma: results from a large retrospective cohort study. J Allergy Clin Immunol 2015;136:1511-6.

Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T. GAP investigators. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. J Allergy Clin Immunol 2018;141:529-38.

No. Stefano Pattini (JM Modena) - Tutor: dr. Ermanno Baldo (Comano)

In base alle raccomandazioni più recenti della nostra società di Allergologia Pediatrica (SIAIP), tra le indicazioni per la prescrizione di un ciclo di immunoterapia (ITS) vi è, tra le altre, la presenza di sintomatologia severa, non ben controllabile con la sola terapia farmacologica; ci si riferisce quindi ad uno stato patologico già "avanzato", condizione tra l'altro necessaria, di solito, perché una terapia lunga e spesso costosa come l'ITS venga condotta a buon fine (i pazienti più "gravi" sono più motivati nel cercare di migliorare la propria situazione clinica, così come le loro famiglie). Anche nelle indicazioni potenziali non si parla di possibile "prevenzione dell'asma", ma soltanto di eventuale prevenzione di nuove sensibilizzazioni.
Allo stesso modo in letteratura ci si è domandati se, allo stato attuale delle conoscenze, l'ITS possa essere raccomandata per un ruolo preventivo nello sviluppo di asma. Come si evince dalle conclusioni di un recente articolo pubblicato su Lancet, nessuna tra le strategie di prevenzione primaria esaminate, incluso l'utilizzo di ITS, ha mostrato sufficiente evidenza di efficacia in trials randomizzati controllati.
Parlando più in generale della possibilità di prevenire l'asma, questa può teoricamente verificarsi a diversi livelli; la prevenzione primaria indica in tale ambito la possibilità di prevenire la comparsa di asma in un soggetto sano, mentre la prevenzione secondaria si riferisce al blocco dello sviluppo di asma in un soggetto già malato (ad esempio un bambino con rinite allergica). Le Linee Guida GINA più recenti, così come il loro adattamento italiano, concludono che la prevenzione primaria e secondaria nell'asma è di difficile attuazione, in quanto lo sviluppo della malattia è complesso (determinato da un'interazione tra geni e ambiente) e per molti versi ancora poco conosciuto; ad esempio, le strategie che includono l'allontanamento degli allergeni non si sono rivelate efficaci. L'unico intervento con evidenza di una certa efficacia preventiva è l'abolizione dell'esposizione al fumo di sigaretta sia in utero che dopo la nascita.
Anche per quanto riguarda l'ITS, alcuni studi hanno cercato di verificarne una potenziale efficacia in senso preventivo per l'asma. I tentativi di prevenzione primaria in bambini ad alto rischio (atopici e/o con familiarità allergica) hanno dato esito sostanzialmente negativo, mentre gli studi di prevenzione secondaria in bambini con rinite allergica (utilizzando SLIT o SCIT, comunque sempre in confronto alla farmacoterapia) hanno mostrato efficacia con un'evidenza apparentemente significativa, confermando la possibilità di modificare negli anni, attraverso l'uso di ITS, la storia naturale della malattia allergica. Ad un'analisi più approfondita dei dati va tuttavia sottolineato che queste evidenze provengono da studi di qualità limitata, principalmente perché condotti in aperto e su numeri limitati, oltre che per altri limiti metodologici (in un caso un drop-out rilevante con possibile perdita della significatività statistica, in un altro l'arruolamento non corretto di bambini già asmatici). A questo proposito, erano particolarmente attesi i risultati del recentissimo GAP trial, uno studio europeo multicentrico,

randomizzato controllato, di alta qualità metodologica, su 812 bambini dai 5 ai 12 anni in SLIT (3 anni di trattamento vs placebo, più 2 anni di follow-up) per rinite allergica da graminacee; purtroppo l'endpoint primario (effetto preventivo sullo sviluppo di asma) non è stato raggiunto, pur essendosi confermato un ruolo "sintomatico" dell'ITS anche negli anni di follow-up (riduzione dei sintomi e dell'uso di medicine per asma nei soggetti che avevano comunque sviluppato tale manifestazione).
Riassumendo, le ultime Linee Guida Europee (EAACI) sulla capacità preventiva dell'immunoterapia concludono che, in età pediatrica, in base ai dati delle metanalisi ad oggi disponibili, ci può essere, in caso di allergia stagionale (graminacee e betulacee), una raccomandazione per la prevenzione dello sviluppo di asma soltanto sul breve termine, mentre per quanto concerne l'allergia perenne (acari) non può essere data alcuna raccomandazione a riguardo, né sul breve né tantomeno sul lungo termine; per validare le possibili indicazioni preventive (effetto *disease modifying*) sono pertanto necessari ulteriori studi randomizzati controllati (alta qualità metodologica).
Inoltre, allo stato attuale delle cose, non abbiamo alcun biomarker capace d'indicare quali bambini possano eventualmente rispondere con successo all'immunoterapia, né dal punto di vista del miglioramento sintomatico né tantomeno da quello della prevenzione secondaria dell'asma. Questo aspetto è verosimilmente collegato al fatto che l'asma è in realtà una malattia multifattoriale, con una notevole variabilità di fenotipi ed endotipi che determinano il decorso clinico e l'evoluzione della malattia; è dunque ipotizzabile che l'ITS possa avere, eventualmente, un ruolo in senso preventivo solo nell'asma di fenotipo eosinofilico allergico. D'altronde, è noto che circa l'80% degli adulti asmatici lo è già prima dei sei anni, così come sappiamo ormai che molti fattori, oltre all'atopia, possono incidere precocemente sul rischio di sviluppare asma persistente, vale a dire fattori genetici ed epigenetici, infezioni precoci come quella da virus respiratorio sinciziale ecc.; pertanto lo "spazio preventivo" per l'ITS, che di solito si inizia in età scolare, appare essere molto ridotto.
In ultimo, questo ipotetico effetto preventivo sullo sviluppo di asma si può verificare unicamente se l'immunoterapia viene condotta regolarmente e per tutta la sua durata (ciclo minimo di tre anni), cosa che, come ben sappiamo, nella real-life non si verifica abitualmente, come confermato da diversi studi.

Bibliografia di riferimento

Beasley R, Semprini A, Mitchell EA. Risk factors for asthma: is prevention possible? Lancet 2015;386:1075-85.

Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: prevention of allergy. Pediatr Allergy Immunol 2017;28:728-45.

Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. J Allergy Clin Immunol 2018;141:529-38.

CONTROVERSIA 4

Allergia a farmaci: le prove allergiche per le reazioni cutanee maculo-papulari ad antibiotici beta-lattamici sono utili?

Sì. Dora Di Mauro (JM Parma) - Tutor: Carla Mastrorilli (JM Bari, Parma)

Circa il 10% dei genitori riferisce una sospetta reazione di ipersensibilità a farmaci nei propri figli. Gli antibiotici beta-lattamici sono i farmaci più frequentemente chiamati in causa, ritenuti responsabili del 45% dei casi sospetti. Tuttavia, solo una minoranza di questi bambini risulta realmente allergico dopo work-up diagnostico. Tutti i beta-lattamici sono potenziali sensitizer e possono causare risposte immunologiche specifiche. Le eruzioni cutanee, in particolare gli esantemi maculo-papulari sono le reazioni più frequentemente riportate dai pediatri nei bambini trattati con beta-lattamici. Le implicazioni dell'allergia a questa classe di antibiotici sulla salute pubblica sono enormi ed una diagnosi accurata risulta cruciale per evitare l'utilizzo di antibiotici alternativi spesso non necessari.

Dal punto di vista fisiopatologico i beta-lattamici sono in grado di indurre tutti i tipi di reazioni immunologiche descritte da Gell e Coombs, ma le più comuni sono le reazioni mediate da IgE e da cellule T. Il meccanismo fisiopatologico alla base degli esantemi maculo-papulari è, solitamente, un meccanismo di tipo ritardato che coinvolge le cellule T. Gli esantemi maculo-papulari si localizzano prevalentemente al tronco e alla parte prossimale degli arti, compaiono dopo alcuni giorni (4-10 giorni) dall'inizio di un nuovo trattamento antibiotico. Inizialmente si manifestano con rash eritematoso o maculare che in poche ore si trasforma in papulare. L'esantema raggiunge l'acme a 48-72 ore, varia in distribuzione ed estensione e può evolvere in desquamazione dopo 5-7 giorni.

Una delle principali difficoltà nei confronti di un paziente con storia di esantema in corso di terapia antibiotica è distinguere la genesi para-infettiva da quella immunomediata. Sono state descritte molte interazioni tra agenti infettivi e reazioni di ipersensibilità a farmaci. Questo perché da un lato i virus rappresentano la causa più frequente di rash maculopapulare in età pediatrica, indipendentemente dall'utilizzo dei farmaci, dall'altro alcune infezioni creano le condizioni ideali perché si verifichino reazioni di ipersensibilità che nella maggior parte dei casi sono non immediate. L'associazione infezione-farmaco più nota è, senza dubbio, la comparsa di rash cutaneo benigno in corso di infezione acuta da EBV dopo somministrazione di aminopenicilline.

In caso di esantema lieve non complicato, il work-up diagnostico suggerito dall'*European Network for Drug Allergy* (ENDA) (Fig. 1) prevede direttamente l'esecuzione del test di provocazione orale bypassando i test cutanei.

L'indicazione all'esecuzione dei test cutanei (*patch test* e intradermoreazioni a lettura immediata e ritardata) resta invece consigliata in caso di esantema più severo (maggiore estensione o maggiore durata e densità delle lesioni cutanee), comparsa di complicanze o segni e sintomi di allarme. Uno degli elementi fondamentali nel percorso diagnostico è rappresentato dalla storia clinica che deve essere raccolta dettagliatamente mediante questionario ENDA, eventualmente corredata di foto (Fig. 2), con particolare attenzione alla sintomatologia per stabilire se compatibile con una reazione da ipersensibilità a farmaci, alla comparsa di segni/sintomi di allarme, alla tempistica di manifestazione dei sintomi (precedente esposizione, tempo trascorso tra l'ultima dose e l'insorgenza dei sintomi, effetto dell'interruzione del trattamento), alla concomitante assunzione di altri farmaci e alla presenza in anamnesi di eventuali pregresse reazioni o patologie croniche quali asma, orticaria o rinosinusite.

Nella diagnosi di allergia agli antibiotici, la storia del paziente è centrale, tuttavia è stato dimostrato, in diversi studi, che la presenza di allergia agli antibiotici non può essere prevista con precisione sulla base della sola storia clinica.

Nello studio di Ibanez e collaboratori del 2018, è stata valutata l'accuratezza degli strumenti diagnostici disponibili per la diagnosi di allergia alla penicillina in 732 bambini, coinvolgendo un team di 38 allergo-

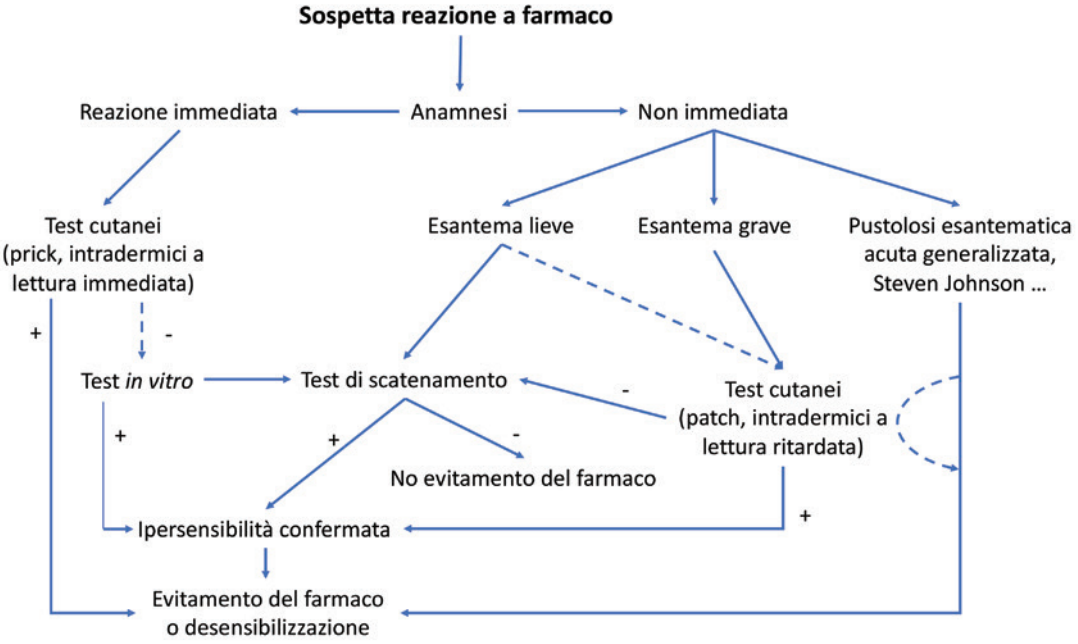


Figura 1. Approccio diagnostico in caso di sospetta reazione a farmaco in età pediatrica.

logi. Per ciascun paziente è stata raccolta la storia clinica in modo dettagliato dopodiché, al fine di valutare il valore predittivo della storia clinica da sola, è stato chiesto al ricercatore clinico se, secondo la sua opinione, sulla base della storia, si trattasse di un caso di allergia "chiaramente-positivo", di un caso "dubbio" o di un caso "chiaramente-negativo". Il principale parametro considerato dagli investigatori era il tempo di insorgenza dei sintomi dopo l'assunzione del farmaco in base al quale le reazioni sono state classificate come immediate o ritardate. 31 casi (4,2%) sono stati giudicati dal ricercatore clinico come "chiaramente positivi", 518 (70,8%) come "chiaramente negativi" e 183 (25%) come "dubbi". Al termine del work-up diagnostico, nessuno dei bambini considerati "chiaramente positivi" risultò essere davvero allergico alla penicillina; 23 di quelli classificati come chiaramente negativi e 12 dei cosiddetti casi dubbi risultarono realmente allergici. Essendo la previsione influenzata dal tempo di insorgenza dei sintomi, è necessario tenere in considerazione questo *bias* clinico quando si decide di non eseguire i test cutanei ai pazienti con allergia non immediata.

Nei casi in cui non è possibile stabilire con certezza la benignità della reazione cutanea o se non è possibile escludere una reazione più severa, è utile includere nel work-up diagnostico l'esecuzione dei test cutanei. Inoltre, quando non è possibile determinare l'intervallo di tempo trascorso tra esposizione al farmaco e l'insorgenza della reazione cutanea, ad esempio quando l'ultima dose di antibiotico viene assunta prima di andare a letto e il rash compare durante la notte, è consigliato valutare il paziente con test cutanei a lettura sia immediata che ritardata.

I test a lettura ritardata inoltre sembrano essere ancor più utili nei pazienti con storia di reazione a più di un beta-lattamico. Nello studio di Atanaskovic-Markovic et al., una storia di reazioni a più di un beta-lattamico è risultata essere un indicatore di ipersensibilità ritardata. In questo studio, infatti, la positività dei *test in vivo* era oltre due volte più frequente nei bambini con una storia di reazioni a più di un beta-lattamico rispetto a quelli che avevano reagito ad uno solo (15,4% *vs* 7,1%).

In conclusione, sebbene negli esantemi-maculo papulari dopo assunzione di beta-lattamico il challenge orale senza precedente esecuzione di test cutanei sembri essere sicuro e accurato per verificare la presenza o meno

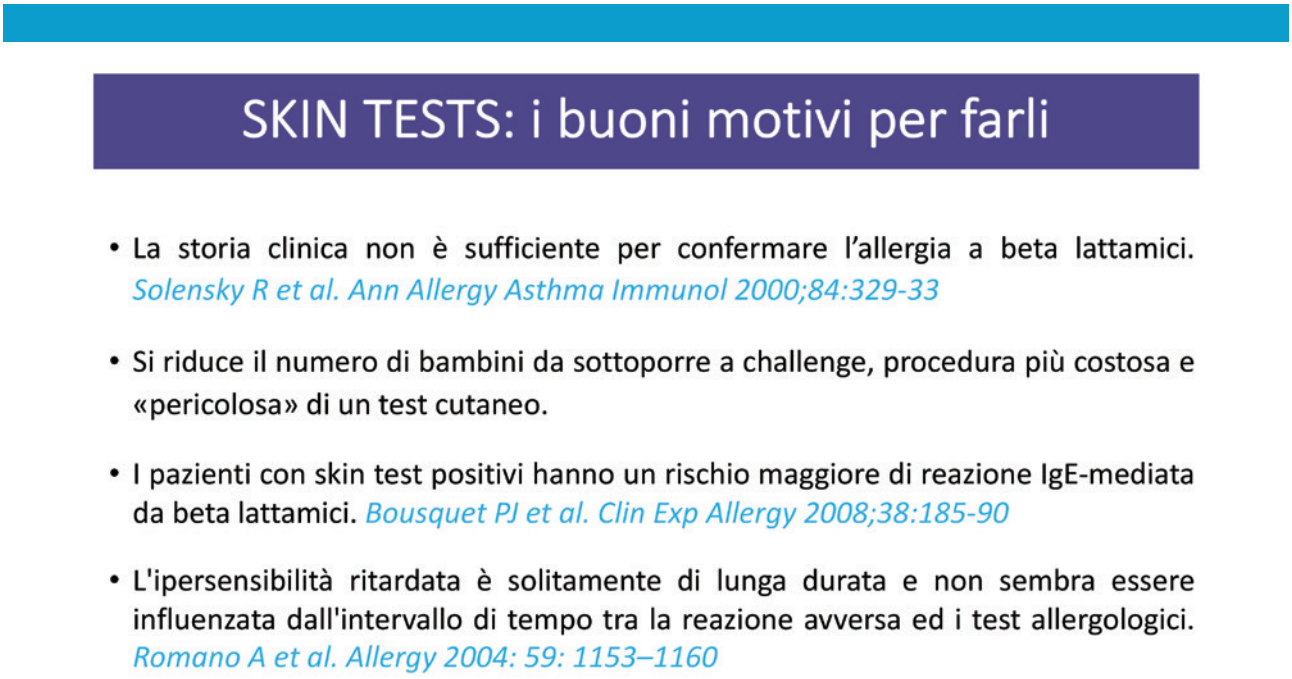


Figura 2. Utilità dello skin test.

di allergia, ci si può avvalere dei test cutanei quando non è possibile stabilire con certezza se si tratti di una reazione immediata o ritardata, in caso di storia di allergia a più di un beta-lattamico, o quando la storia clinica non è sufficiente per escludere una reazione più severa.

Bibliografia di riferimento

Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. Allergy 2014;69:420-37.

Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, et al; ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. Allergy 2016;71:149-61.

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.

No. Giulia Liccioli (JM Firenze) - Tutor: Francesca Mori (Firenze)

Gli esantemi maculo-papulari (EMP) ad antibiotici beta-lattamici rappresentano l'80% di tutte le reazioni a farmaci nel bambino. Siamo nell'ambito delle reazioni di ipersensibilità di tipo ritardato, reazioni di tipo IV secondo la classificazione di Gell e Coombs modificata, mediate da linfociti T.
L'EMP è definito come eruzione cutanea diffusa, caratterizzata da macule eritematose e/o papule infiltrate ("rash morbilliforme o scarlattiniforme") che più spesso coinvolge tronco e estremità prossimali; compare generalmente dopo 4-14 giorni dall'assunzione del farmaco e talvolta anche dopo il termine della terapia. Le lesioni possono diventare confluenti fino all'eritrodermia e nella fase finale è tipica la desquamazione.
La diagnosi differenziale nel bambino va essenzialmente con gli esantemi infettivi: scarlattina, morbillo, V e

VI malattia, mononucleosi, rosolia, infezione da CMV, enterovirus. È necessario sottolineare l'importanza dell'interazione tra infezione virale sottostante (es. EBV, HHV6-7) e l'inizio della terapia farmacologica, per attivazione degli stessi meccanismi immunologici T-mediati. Nel bambino in trattamento con beta-lattamici, è stata stimata un'incidenza di comparsa di EMP dell'1-5%.
Fino al 2016, veniva utilizzata una flow-chart per l'iter diagnostico delle reazioni a farmaci, valida sia per l'adulto che per il bambino, in cui nelle reazioni non-immediate lievi, dopo la raccolta della storia clinica, era prevista l'esecuzione di test in vivo (*skin prick test*, SPT; test intradermico, ID; *patch test*), *test in vitro* e, in caso di negatività, si procedeva con il test di provocazione con il farmaco (DPT). In pediatria, però, l'attuazione dei test in vivo è oggetto di discussione e richiede particolare attenzione. Innanzitutto, i test non sono standardizzati per tutti i farmaci in età pediatrica; hanno scarsa sensibilità, sono dolorosi, operatore dipendenti e talvolta difficili da interpretare, richiedono tempo e risorse. Per tale motivo, nel 2016 l'ENDA ha proposto una flow-chart diagnostica dove, in caso di reazione cutanea lieve (*mild exanthema*) vengono bypassati i test cutanei procedendo invece direttamente al DPT.
La letteratura dell'ultima decade è tutta a supporto di questa condotta diagnostica. I vari studi effettuati su popolazioni pediatriche con storia di EMP lieve, dimostrano infatti che:

- vi è una bassa percentuale di test cutanei positivi, per cui si arriva comunque ad eseguire il DPT;
- vi è una bassa percentuale di DPT positivi (in quanto la maggior parte degli EMP è di origine infettiva);
- vi è una bassa percentuale di test cutanei positivi nei pazienti che poi avevano reagito al DPT (scarsa sensibilità in questo tipo di reazioni);
- per contro, vi è un'alta percentuale di test cutanei negativi nei pazienti che poi avevano reagito al DPT (scarso valore predittivo negativo con molti falsi positivi);
- alcuni autori, a fronte di test cutanei positivi, non hanno effettuato il DPT, senza tener conto della possibilità di falsi positivi, etichettando come "allergici" bambini che probabilmente non lo erano.

Per tale motivo, molti Centri hanno iniziato, anche prima del 2016, ad effettuare direttamente il DPT nei bambini con storia di reazioni non immediate lievi, senza sottoporli ai test cutanei. I risultati ottenuti hanno supportato questo tipo di percorso diagnostico, riportando una percentuale di DPT positivi molto bassa (media 5,7%) (Fig. 1).

	Mattheij 2011	Moral 2011	Vezir 2015	Mill 2016	Iammatteo 2018	Koosakulchai 2018	Prieto 2018
Pazienti con storia di NIR	43	50	119	818	155	31	67
DPT + (n;%)	**(6) 14%**	**(1) 2%**	**(4) 3,4%**	**(48) 5.8%**	**(4/155) 2.6%**	**(1/31) 3.2%**	**(6/67) 9%**

2 -14%
(media 5.7%)

Figura 1. Studi che mostrano la bassa percentuale di test di provocazione (DTP) positivi in bambini con storia di esantema maculopapulare lieve, senza esecuzione di test cutanei.

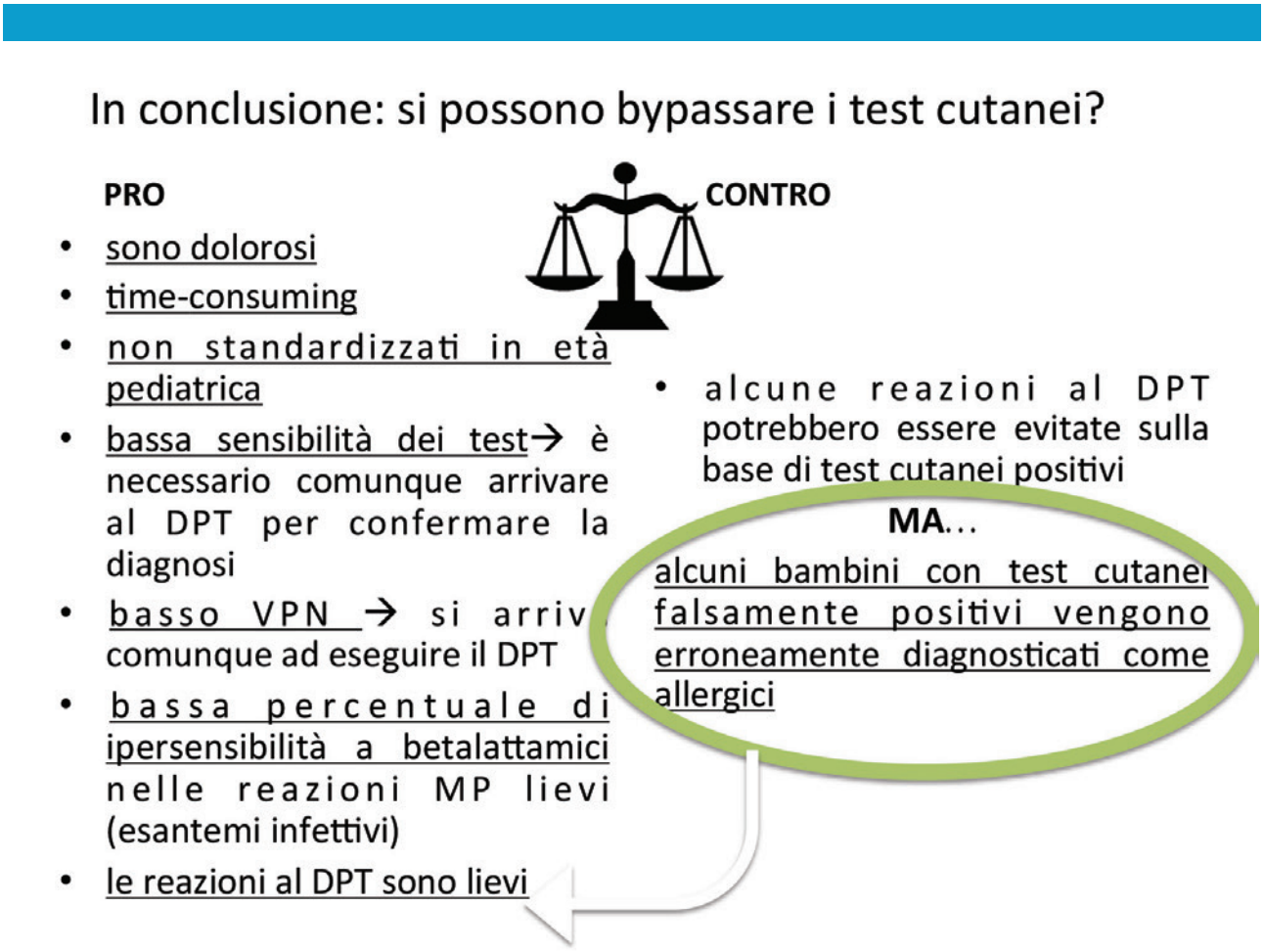


Figura 2. Pro e contro dei test cutanei negli esantemi maculopapulari lievi.

Le reazioni descritte ai DPT sono state tutte lievi (nessuna reazione grave riportata in letteratura), prevalentemente cutanee (soprattutto rash o orticaria), di breve durata e a risoluzione spontanea, sottolineando la sicurezza di questo work-up allergologico. In Figura 2 si possono apprezzare le conclusioni.

Bibliografia di riferimento

Caubet JC, Kaiser L, Lemaître B, et al. The role of penicillin in benign skin rashes in childhood: a prospective study based on drug rechallenge. J Allergy Clin Immunol 2011;127:218-22.

Confino-Cohen R, Rosman Y, Meir-Shafrir K, et al. Oral challenge without skin testing safely excludes clinically significant delayed-onset penicillin hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:669-75.

Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. Allergy 2016;71:149-61.

RIAP

letto e commentato

Rivista di Immunologia
e Allergologia Pediatrica
due 2019 ▪ 44-45

da: Angelica Santoro
Università di Parma
E-mail: angelica.santoro204@gmail.com

Cesarean delivery, preterm birth, and risk of food allergy: Nationwide Swedish cohort study of more than 1 million children

N. Mitselou, J. Hallberg, O. Stephansson, C. Almqvist, E. Melén, J.F. Ludvigsson

J Allergy Clin Immunol 2018 Nov;142(5):1510-1514.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2018.06.044

Lo scopo dello studio presentato [1], che ha coinvolto più di un milione di bambini, è quello di esaminare l'associazione tra alcune condizioni perinatali come parto cesareo, nascita pretermine, basso peso alla nascita, bambino piccolo/grande per età gestazionale, basso punteggio Apgar e futuro sviluppo di allergia alimentare.

Introduzione

L'allergia alimentare rappresenta un importante problema di salute pubblica. La sua prevalenza è in aumento e, nonostante il grande interesse nei confronti degli agenti eziologici ambientali potenzialmente coinvolti, si sa ancora molto poco riguardo i fattori di rischio perinatali.

Metodi

Questo studio di coorte longitudinale ad ampiezza nazionale si è servito di dati registrati dallo *Swedish Medical Birth Register* (MBR) e dal *National Patient Register* (NPR) per indagare l'associazione tra le caratteristiche perinatali e l'allergia alimentare. Sono stati identificati 1.232.739 bambini nati in Svezia tra il 2001 e il 2012, sono stati inoltre raccolti dati relativi a: sesso del neonato, modalità di parto, età gestazionale, peso alla nascita, e punteggio Apgar al 5° minuto ed esaminato il rischio di allergia alimentare fino all'anno 2013. Nella coorte sono stati inclusi i nati che abbiano avuto un follow up di almeno 60 giorni dopo la nascita, ed esclusi i soggetti deceduti prima di tale età o che abbiano ricevuto diagnosi di allergia alimentare entro i 2 mesi di vita (ritenendo poco valida una diagnosi posta prima di 2 mesi di età). Nell'analisi finale, sono stati inclusi 1,086,378 di bambini (range di età alla fine del follow up tra 0,2-12,8 anni). Il follow up si è concluso con la prima diagnosi di allergia alimentare, con la morte del paziente, o il 31 dicembre 2013, a seconda dell'evento che si è verificato per primo. Le caratteristiche materne considerate sono state le seguenti: età al momento del parto, paese di nascita, parità, eventuale tabagismo (autodichiarato) al momento della prima visita prenatale, BMI nel primo periodo di gestazione e asma/patologie polmonari materne. I dati sono stati poi suddivisi in 3 gruppi in base all'anno di nascita. La modalità di parto è stata distinta in vaginale o taglio cesareo. Il parto cesareo è stato ulteriormente suddiviso in elettivo o emergenza. Durante il follow up sono stati identificati, attraverso il NPR svedese, i bambini della coorte con diagnosi di allergia alimentare secondo International Classification of Disease (ICD-10). Per stimare il rapporto di rischio (HRs) con un intervallo di confidenza (CIs) del 95% dell'associazione tra le caratteristiche perinatali e la diagnosi di allergia alimentare è stata usata una regressione di Cox, correggendo per il sesso e i fattori materni: età al momento del parto, paese di nascita, parità, tabagismo (autodichiarato), BMI e asma/patologie polmonari materne.

Risultati

Tra 1,086,378 di bambini inclusi nello studio durante i 13 anni di follow up, 26.732 (2,5%) ha sviluppato un'allergia alimentare; di questi, 14.534 (1.3%) ha ricevuto almeno due diagnosi di allergia alimentare poste in ambiente ospedaliero. La mediana dell'età alla prima diagnosi è stata 1,6 anni (range 0,2-12,8). La mediana del follow up è stata di 6,4 anni (range 0,2-13 anni). L'allergia alimentare si è verificata più spesso nelle femmine, nei bambini con madri svedesi e nei bambini di madri affette da asma/malattie polmonari. L'allergia alimentare è risultata positivamente associata al parto cesareo (HR 1,21; 95% CI, 1,18-1,25), sia elettivo che in emergenza. Al contrario, sembra negativamente associata alla grave prematurità (HR, 0,74; 95% CI, 0,56-0,98) ma non alla prematurità moderata o ai nati postermine. Il rischio di futuro sviluppo di allergia alimentare è incrementato nei bambini grandi per età gestazionale (LGA) (HR, 1,15; 95% CI, 1,10-1,19) e nei neonati con basso punteggio

OPEN ACCESS © Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

Apgar (HR, 1,22; 95% CI, 1,10-1,36). Non è stata riscontrata alcuna associazione invece tra basso peso neonatale o bambini piccoli per età gestazionale e futura allergia alimentare. Non sono state riscontrate differenze nei risultati neanche con la suddivisione dei dati in 3 gruppi a seconda dell'anno di nascita (2001-2004, 2005-2008, 2009-2012). I risultati ottenuti hanno rivelato che il 17% di tutte le allergie alimentari nei bambini nati da parto cesareo potrebbe essere dovuto a questo fattore.

Discussione

Lo studio presentato evidenzia che il parto cesareo (in elezione e in emergenza) aumenta il rischio di allergia alimentare. Inoltre, neonati LGA o con un basso punteggio Apgar hanno più probabilità di ricevere una diagnosi di allergia alimentare. Al contrario, la grave prematurità è associata ad un rischio più basso. Il rischio più alto di allergie alimentari osservato nei bimbi nati da parto cesareo è in accordo con un gran numero di ricerche precedenti. Vale la pena sottolineare che l'associazione positiva tra cesareo e allergia alimentare, rafforza la teoria che l'esposizione alla flora vaginale potrebbe ridurre il rischio di manifestazioni atopiche in futuro. La modalità di parto, infatti può influenzare l'adattamento postnatale del sistema immunitario; l'ipotesi dell'igiene afferma che la composizione del microbiota intestinale influenza la tolleranza orale e la risposta immune agli allergeni nei bambini. Van Nimwegen et al hanno riscontrato che il parto cesareo è fortemente legato alla colonizzazione da Clostridium Difficile che di conseguenza aumenta il rischio di wheeze, eczema e sensibilizzazione agli allergeni alimentari nell'infanzia. Il parto cesareo inoltre sembra ritardare lo sviluppo del sistema immunitario del neonato, incrementando di conseguenza il rischio di manifestazioni atopiche. Il problema principale dello studio presentato, la cui forza è indubbiamente l'ampio numero di soggetti reclutati, sono i fattori potenzialmente confondenti. Non è stato preso in considerazione ad esempio, il ruolo dell'allattamento al seno, l'uso di antibiotici o la differente alimentazione tra neonati prematuri e bimbi nati a termine. La diagnosi di allergia alimentare si è basata sui codici ICD-10 che possono avere una bassa sensibilità quindi il rischio assoluto di allergia alimentare potrebbe risultare sottostimato. Non ci sono studi validati nel NPR sulla specificità dei codici ICD-10, tuttavia il valore predittivo positivo della maggior parte delle diagnosi varia da 85 a 95%.

Commento

L'allergia alimentare è un problema di salute pubblica di grande proporzioni, basti pensare che la sua incidenza è aumentata del 50% dal 1999 al 2011 (dati degli *US Centers for Disease Control and Prevention*) [2]. Nonostante in letteratura siano state spesso descritte associazioni tra parto cesareo, prematurità e asma, tuttavia poco si è indagato fino ad oggi sugli effetti dei fattori perinatali sullo sviluppo delle allergie alimentari [3-8]. I risultati dello studio presentato evidenziano un rischio aumentato di allergia alimentare nei bambini nati da parto cesareo rispetto a quelli nati da parto eutocico. Inoltre, il riscontro di una correlazione negativa tra la prematurità grave e l'allergia alimentare indica che la prematurità e in sé o associata alle cure neonatali intensive (inclusa la precoce introduzione orale di cibi) potrebbe essere coinvolta nell'induzione della tolleranza agli alimenti. Questo dato supporta l'ipotesi che il rischio di atopia possa essere associato a condizioni che si verificano nelle primissime fasi di vita [9]. I risultati presentati offrono uno spunto affascinante in relazione ai recenti trials sull'introduzione precoce di cibi allergizzanti e sulle possibili strategie di prevenzione di allergia alimentare nei bambini [3 10]. Nelle ultime due decadi infatti, abbiamo assistito ad importanti cambiamenti nelle raccomandazioni riguardo il timing di introduzione dei cibi allergizzanti nei bambini considerati ad alto rischio di malattie atopiche. Si è passati dal suggerirne la ritardata introduzione (raccomandazioni dell'American Academy of Pediatrics nel 2000), al non ritardarne l'introduzione, abrogando dunque le precedenti indicazioni per mancanza di evidenze (2008), fino a considerare, più recentemente, la precoce introduzione di tali alimenti nella dieta [4]. Sono attualmente in corso molti studi sull'alimentazione precoce, la cura della pelle e la prevenzione delle malattie atopiche e certamente ne occorreranno altri che possano valutare interventi sull'alimentazione come ad esempio la vitamina D, il latte artificiale, i prebiotici e i probiotici come altre possibili strategie di prevenzione [4].

Conflitto di interessi

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Bibliografia

1 Mitselou N, Hallberg J, Stephansson O, et al. Cesarean delivery, preterm birth, and risk of food allergy: Nationwide Swedish cohort study of more than 1 million children. J Allergy Clin Immunol 2018;142:1510-1514.e2.

2 Jackson KD, Howie LD, Akinbami LJ. Trends in allergic conditions among children: United States, 1997-2011. NCHS data Brief (2013), pp. 1-8.

3 Turcanu V, Brough HA, Du Toit G, et al. Immune mechanisms of food allergy and its prevention by early intervention. Curr Opin Immunol 2017;48:92-8.

4 Gupta M, Sicherer SH. Timing of food introduction and atopy prevention. Clin Dermatol 2017;35:398-405.

5 Castro-Rodriguez JA, Forno E, Rodriguez-Martinez CE, et al. Risk and protective factors for childhood asthma: what is the evidence?. J Allergy Clin Immunol Pract 2016;4:1111-22.

6 Jaakkola JJ, Ahmed P, Ieromnimon A, et al. Preterm delivery and asthma: a systematic review and meta-analysis. J Allergy Clin Immunol 2006;118:823-30.

7 Ortqvist AK, Lundholm C, Carlstrom E, et al. Familial factors do not confound the association between birth weight and childhood asthma. Pediatrics 2009;124:e737-e743.

8 Sonnenschein-van der Voort AM, Arends LR, de Jongste JC, et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: a meta-analysis of 147,000 European children. J Allergy Clin Immunol 2014;133:1317-29.

9 Hanson M, Gluckman P. Developmental origins of noncommunicable disease: population and public health implications. Am J Clin Nutr 2011;94:1754s-8s.

10 Allen KJ, Koplin JJ. Prospects for prevention of food allergy. J Allergy Clin Immunol Pract 2016;4:215-20.