SIAIP

anno XXXV numero 01 | 2021

RIVISTA DI Immunologia e Allergologia Pediatrica

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA PEDIATRICA

SIAIP
Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

XXIII CONGRESSO NAZIONALE

VIRTUAL EDITION

Sessioni streaming

Giovedì **22** aprile 2021 dalle ore 17.30 alle ore 19.30

Venerdì **23** aprile 2021 dalle ore 14.30 alle ore 19.30

Sabato **24** aprile 2021 dalle ore 9.00 alle ore 12.30

Sabato **24** aprile 2021 dalle ore 14.00 alle ore 15.00

Sessioni on-demand

Progetto di formazione continua SIAIP 2021

Percorso Formativo **ECM FAD** **10.5** crediti

In questo numero

EDITORIALE

NOTIZIE DALL'ITALIA

LETTERATURA IN PILLOLE

PERCORSO FORMATIVO ECM FAD
Immunodeficienze primitive e autoimmunità: meccanismi d'azione, nuovi geni e manifestazioni cliniche inusuali

DOCUMENTI DALLE NOSTRE COMMISSIONI

Periodico trimestrale - marzo - ISSN: 0394-7939 (Print) - ISSN 2531-3916 (Online)
POSTE ITALIANE SPA - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 conv.in L.27/02/2004 n. 46 art.1, comma 1, DCB PISA

PACINI EDITORE MEDICINA

www.riaponline.it

SAVE THE DATE

La SIAIP in un mondo che cambia

SIAIP

Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

XXIII CONGRESSO NAZIONALE

VIRTUAL EDITION

Sessioni streaming

Giovedì **22** aprile 2021 dalle ore 17.30 alle ore 19.30

Venerdì **23** aprile 2021 dalle ore 14.30 alle ore 19.30

Sabato **24** aprile 2021 dalle ore 9.00 alle ore 12.30

Sabato **24** aprile 2021 dalle ore 14.00 alle ore 15.00

Sessioni on-demand

Progetto di formazione continua SIAIP 2021

un evento organizzato da BioMedia

https://siaip.congressonazionale.com

SIAIP

SIAIP

anno XXXV numero 01 | 2021

RIVISTA DI
Immunologia e Allergologia Pediatrica

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA PEDIATRICA

Percorso Formativo ECM FAD 10.5 crediti

Co-Direttori
Marzia Duse
Giampaolo Ricci

COMITATO DI REDAZIONE

Responsabili coordinamento
Elena Galli (Roma)
Giuseppe Pingitore (Roma)

Componenti
Elena Carboni (Catanzaro)
Rita Carsetti (Roma)
Fabio Cardinale (Bari)
Riccardo Castagnoli (Pavia)
Pasquale Comberiati (Pisa)
Arianna Giannetti (Bologna)
Alessandra Gori (Roma)
Ahmad Kantar (Bergamo)
Amelia Licari (Pavia)
Carla Mastrorilli (Bari)
Domenico Minasi (Reggio Calabria)
Luca Pecoraro (Verona-Mantova)
Marianna Riccio (Roma)*
Alberto Tozzi (Roma)

CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente
Gian Luigi Marseglia

Past President
Marzia Duse

Vice Presidente
Michele Miraglia Del Giudice

Segretario
Amelia Licari

Tesoriere
Fabio Cardinale

Consiglieri
Carlo Caffarelli, Claudio Cravidi, Mauro Calvani, Alberto Martelli

Revisori dei conti
Elena Chiappini, Sara Manti

** Infermiere pediatrico*

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

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Divisione Pacini Editore Medicina

Fabio Poponcini
Sales Manager
Office: 050 3130218 • Mail: fpoponcini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato
Junior Sales Manager
Office: 050 3130239 • Mail: acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori
Advertising and New Media Manager
Office: 050 3130217 • Mail: mmori@pacinieditore.it

Redazione
Lucia Castelli
Office: 050 3130224 • Mail: lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione
Massimo Arcidiacono
Office: 050 3130231 • Mail: marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa
Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

PACINI EDITORE MEDICINA

www.riaponline.it

RIVISTA DI
Immunologia e Allergologia Pediatrica

anno XXXV numero 01 | 2021

INDICE

EDITORIALI

1 *G.L. Marseglia*

2 *M. Duse, G. Ricci*

NOTIZIE DALL'ITALIA

3 Inibitori topici della calcineurina e dermatite atopica: ritorno al futuro?
N. Maiello, E. Galli

LETTERATURA IN PILLOLE

9 Commento a cura della Commissione Malattie Allergiche Rare della SIAIP
Kounis syndrome: a pediatric perspective
M. Giovannini, A. Alletto, I. Koniari, et al.

11 Commento a cura di A. Santoro, L. Palmieri, C. Mastrorilli
Primary prevention of allergic diseases: the role of early exposure to cow's milk formula
C. Mastrorilli, A. Santoro, C. Caffarelli

INSERTO

Percorso Formativo **ECM FAD**

I **Immunodeficienze primitive e autoimmunità: meccanismi d'azione, nuovi geni e manifestazioni cliniche inusuali**
Commissione di Immunologia della SIAIP
G. Giardino, S. Corrente, L. Leonardi, B. Cinicola, L. Pacillo, R. Castagnoli, S. Federici, S. Volpi, F. La Torre, A. Soresina, V. Lougaris, C. Cancrini, F. Cardinale

DOCUMENTI DALLE NOSTRE COMMISSIONI

13 La cheratocongiuntivite primaverile oggi
A cura della Commissione Rinosinusite e Congiuntivite della SIAIP
D.G. Ghiglioni, G. Brindisi, L. Diaferio, C. Indolfi, G. Marchese, G.F. Parisi, A.M. Zicari, M. Miraglia del Giudice

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 (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: https://www.clearedi.org/topmenu/HOME.aspx. 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 marzo 2021 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Pisa

Editoriale

Care Amiche e Cari Amici

siamo giunti alla XXIII edizione del Congresso della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP): 23 anni di SIAIP!

Abbiamo ampiamente superato la maggiore età, ma continuiamo a lavorare con lo stesso entusiasmo di sempre e grazie all'impegno continuo di tanti super professionisti la SIAIP è cresciuta enormemente e oggi costituisce una realtà non solo nazionale ma è inserita, a buon diritto, in campo internazionale.

Anche questa edizione, come lo scorso anno, si terrà per via telematica con sessioni in streaming e sessioni on demand.

Verranno affrontati in modo trasversale i principali temi di allergologia e immunologia anche in relazione alla peculiare situazione conseguente alla pandemia da COVID-19.

Oltre alle tematiche classiche, quali allergia a farmaci, vaccini e vaccinazioni, allergia alimentari, dermatite atopica e asma, verranno trattati anche argomenti di frontiera: le nuove immunodeficienze, le nuove metodologie diagnostiche in immuno-allergologia, le terapie mirate per una medicina di precisione.

Ampio spazio verrà dedicato anche all'infezione da COVID-19 con aggiornamenti in tempo reale sugli aspetti virologici, clinici e molecolari. Affronteremo anche il tema del cambiamento della gestione delle patologie immuno-allergiche al tempo del COVID fra scuola, famiglia e telemedicina.

Il Congresso sarà articolato in tre giorni di diretta streaming il 22, 23 e 24 aprile p.v. e verranno altresì proposti aggiornamenti bimensili in continuo realizzati dai Colleghi delle Commissioni Scientifiche della nostra Società. L'obiettivo è quello di creare un aggiornamento continuo, efficace, al passo con i tempi e sempre in linea con le evidenze scientifiche più accreditate.
Il giorno 22 sarà dedicato all'inaugurazione, alla consegna delle Mongolfiere d'oro e a due letture magistrali di apertura tenute da Luigi Notarangelo e da Walter Ricciardi.

Una sorpresa! Quest'anno nel giorno dell'inaugurazione avremo l'onore della presenza di Tony Fauci che porterà il suo saluto bene augurante a tutta la comunità scientifica della SIAIP presente al Convegno e ci renderà edotti sulle ultime novità sul tema della pandemia. Un'occasione da non perdere.

Un ringraziamento a tutti: Presidenti, Moderatori, Relatori per l'impegno e la disponibilità nella costruzione del Congresso e a tutte le Colleghe e i Colleghi che parteciperanno a questo evento.
Un ringraziamento particolare va rivolto ai Junior Members SIAIP, un gruppo straordinario di giovani Pediatri che costituisce la vera forza trainante e la Pediatria del futuro.

Vi aspettiamo: tutti collegati!!!!

Gian Luigi Marseglia
a nome del Consiglio Direttivo SIAIP

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

Marzia Duse
Giampaolo Ricci

Editoriale

Siamo nel 1956: due gruppi di ricercatori – uno negli Stati Uniti, a Buffalo, guidato da Noel Rose e Ernest Witebsky, e uno inglese guidato da Deborah Doniach e Ivan Roitt – dimostrano che alcune patologie della tiroide sono provocate dalla presenza di autoanticorpi anti-tiroide. In particolare, il gruppo americano riesce a riprodurre la malattia autoimmune in conigli immunizzati con estratti di tiroide autologa, mentre il gruppo inglese dimostra che nella tiroidite di Hashimoto sono presenti anticorpi contro la tireoglobulina. Si può dunque far risalire ad allora l'inizio delle conoscenze sulle malattie autoimmuni, quando ancora le conoscenze sui meccanismi del sistema immunitario erano limitate, le relazioni fra immunodeficienze primitive e genetica erano molto grossolane, limitate ai concetti mendeliani di trasmissione e del tutto ignote le relazioni tra immunodeficienze e autoimmunità. Tutto questo viene ben illustrato e documentato in un capitolo del lavoro della Commissione di Immunologia della SIAIP coordinata da Fabio Cardinale che ci mette in grado di comprendere gli stretti legami patogenetici fra immunodeficienze primitive (IDP) e autoimmunità. Diviene chiaro perché le manifestazioni autoimmuni, sebbene possano essere presenti in quasi tutte le IDP, siano di gran lunga più frequenti quando i linfociti T sono ridotti, ma non del tutto assenti, come nelle immunodeficienze combinate. Ma è stato lo sviluppo dei test genetici che ha consentito appieno di individuare in modo più preciso nuove forme e differenti basi patogenetiche.

Un esempio paradigmatico di controllo genetico è quello esercitato dal gene *AIRE* (*AutoImmune REgulator*) presente sul cromosoma 21q22.3 sullo sviluppo della tolleranza verso il self. Questo gene promuove l'espressione, da parte delle cellule dell'epitelio timico, di una vasta gamma di antigeni ciascuno dei quali normale costituente di diverse cellule specifiche di organi e tessuti di vari distretti dell'organismo. Se questi epitopi vengono espressi, i T linfociti immaturi specifici li riconoscono come "self" ancor prima di uscire dal timo e in seguito, in periferia, saranno inibiti ed eviteranno risposte eccessive nei confronti del self. Se questo gene *AIRE* non funziona o funziona male, si assiste a un massivo movimento autoimmune che si sostanzia in una sindrome, l'APECED (Autoimmune PoliEndocrinopatia, Candidiasi, Ectodermal-Distrofia), che viene trasmessa con modalità autosomica recessiva.

Il nostro primo numero 2021 della rivista apre dunque il nuovo anno con questo articolo di particolare spessore perché, come abbiamo visto, gli autori partono dalle manifestazioni cliniche autoimmuni e, attraverso l'identificazione dei difetti molecolari implicati, ce ne spiegano i principali meccanismi patogenetici e ci portano in ultimo a comprendere il razionale di un particolare approccio terapeutico. Oggi come oggi il grande sviluppo dei farmaci biologici ci aiuta molto a disegnare una sempre più valida terapia di precisione, non solo nel controllo delle manifestazioni autoimmuni delle IDP, ma anche in altre immunodeficienze. Questo è il lavoro su cui si impernia la FAD per ottenere i crediti ECM.

Sul tema di patologie meno frequenti, ma di grande impatto clinico è il lavoro svolto a cura della Commissione Rinosinusite e Congiuntivite coordinata da Michele Miraglia del Giudice. L'articolo "Cheratocongiuntivite primaverile oggi" ne sottolinea la difficoltà classificativa in quanto purtroppo tuttora non tutti gli specialisti hanno adottato i medesimi criteri, rendendo più complesso l'approccio a questa patologia ricordandoci che tuttavia la VKC (*Vernal KeratoConjunctivitis*) può risultare invalidante se curata male o tardivamente. L'inserimento tra le congiuntiviti allergiche di patologie più complesse per eziologia, evoluzione e gravità, come appunto la cheratocongiuntivite primaverile o VKC, la cheratocongiuntivite atopica e la congiuntivite gigantopapillare ha reso più difficile la gestione delle patologie allergiche oculari, determinando la necessità di uno stretto rapporto fra oculisti e allergologi pediatri. Gli autori ci forniscono una pratica guida al sospetto di VKC e quindi all'eventuale invio ai colleghi oculisti: la VKC deve essere sospettata: "1) quando la sintomatologia insorta in primavera persiste e/o peggiora in estate con l'aumento dell'esposizione al sole; 2) quando l'utilizzo di antistaminici, iniziati nell'ipotesi diagnostica di congiuntivite allergica classica, sortisce scarsi effetti; 3) quando i sintomi oculari persistono in luoghi o periodi in cui gli allergeni, cui i pazienti possono essere risultati sensibilizzati, sono assenti o a concentrazioni molto basse."

Infine, un ulteriore articolo sulla dermatite atopica, quanto mai attuale in quanto la terapia sta subendo un particolare impulso legato allo sviluppo di nuove terapie con farmaci biologici. Tiziana Maiello ed Elena Galli con il loro lavoro sugli "Inibitori topici della calcineurina e dermatite atopica: ritorno al futuro?" ci ricordano e sottolineano nell'ambito del panorama esaustivo dei possibili approcci con farmaci biologici di ultima generazione, di non dimenticare due punti cardine di tutta l'impostazione: innanzitutto non tutti i casi sono così gravi e fortunatamente molte forme di dermatite atopica meno impegnative possono giovarsi di terapie topiche e non solo steroidee. Inoltre, sottolineano che gli inibitori della calcineurina possono svolgere un ruolo importante nella gestione della dermatite atopica e possono essere quindi utilizzati anche da chi si è spaventato per il *warning* della FDA in quanto è stato poi ampiamente ritirato. Un articolo, un memo, utile e pratico.

Nell'augurare una buona lettura a tutti, vogliamo ricordare il prossimo incontro in occasione del nostro Convegno Nazionale, ma non ci soffermiamo perché ve ne parla direttamente il Presidente nel suo Editoriale.

Un abbraccio a tutti.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

SIAIP

Rivista di IMMUNOLOGIA e ALLERGOLOGIA PEDIATRICA numero 01 | 2021 | 3-8

Notizie dall'Italia

Inibitori topici della calcineurina e dermatite atopica: ritorno al futuro?

Nunzia Maiello[1], Elena Galli[2]

[1] Coordinatrice della SIAIP - Regione Campania; Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli; [2] UO ImmunoAllergologia Pediatrica, Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli, Roma

MECCANISMO D'AZIONE GENERALE

Gli inibitori topici della calcineurina (TCI), il tacrolimus (tTAC), scoperto nel 2000 in Giappone nelle biomolecole prodotte dallo *Streptomyces tsukubaensis* e il *picrolimus* (PIM), isolato da *Streptomyces hygroscopicus var Ascomycetes* nel 2001, sono agenti antinfiammatori non steroidei che agiscono inibendo la calcineurina.

La stimolazione delle cellule T avviene tramite una fosfatasi calcio-dipendente, la calcineurina (CaN), che ne defosforila il fattore nucleare attivato (NFAT). Il NFAT trasloca poi nel nucleo e upregola l'espressione di molecole pro-infiammatorie, quali interleuchine IL -2, IL-3, IL-4, IL-5, interferone-gamma e *granulocyte/macrophage colony-stimulating factor*, che giocano un ruolo critico nello sviluppo e nel mantenimento dell'infiammazione della dermatite atopica (DA).

I TCI entrano nel citoplasma delle cellule T e formano complessi con l'immunofilina *FK506-Binding Protein* (FKBP) di 12 kDa, che è in grado di bloccare l'attivazione calcio-dipendente della calcineurina, realizzando un effetto immunosoppressivo finale attraverso l'inibizione dell'attivazione di NFAT e la produzione di citochine proinfiammatorie. Inoltre il tTAC sopprime il rilascio di istamina dai mastociti, riduce il numero di cellule di Langerhans, di cellule epidermiche infiammatorie dendritiche (IDEC), l'espressione del recettore della chemochina CCR7 e la funzione di basofili ed eosinofili. Ancora, può inibire il rilascio di mediatori preformati dai mastociti e dai basofili cutanei e può *down*-regolare l'espressione dell'FcεRI sulle cellule di Langerhans. Il tTAC sopprime anche la proliferazione T cellulare indotta dalle tossine dello stafilococco aureo e l'espressione dell'mRNA di IL-33, innescata dalla tossina di *Staphylococcus aureus* ed è in grado di correggere l'alterato bilancio dei *toll-like receptors.*

Alcuni studi hanno sottolineato la possibilità che il tacrolimus possa agire direttamente sui nervi sensoriali e inibirne l'attivazione: la sua somministrazione infatti provoca desensibilizzazione sensoriale e soppressione del rilascio di sostanza P, inibendo l'afflusso di calcio nelle cellule nervose attraverso la fosforilazione del *transient receptor potential vanilloid 1* (TRPV1). È stato suggerito che l'irritazione della pelle causata dall'applicazione del tTAC potrebbe essere attribuibile proprio a questa loro azione diretta. Uno studio di follow up di 10 anni riporta che il tacrolimus topico riduce significativamente la superficie corporea interessata dalla DA e la comorbidità nei pazienti con asma attivo e rinite, con pure un miglioramento dell'iper-reattività bronchiale. Inoltre, i rispondenti a tacrolimus che presentano un miglioramento della superficie corporea interessata $\geq$ 60% hanno mostrato anche una significativa diminuzione dei livelli sierici di IgE, suggerendo che un efficace controllo a lungo termine mediante tTAC possa interrompere il circolo vizioso della marcia allergica. Lo spettro di azione del PIM è il medesimo del tTAC, ma alcune evidenze suggeriscono che potrebbe agire non solo inibendo l'asse calcineurina/NFAT-1 nei linfociti, ma anche riducendo l'attività della NFAT-2 nei keratinociti follicolari e il rilascio di citochine infiammatorie da parte dei mastociti. Il PIM,rispetto al tTAC, mostra minore penetrazione cutanea, maggiore affinità con le strutture epiteliali, inferiore affinità con le strutture linfoidi, effetti immunosoppressori inferiori e una attività inibente la macrofilina-12(FKBP12) 3 volte inferiore.

CORRISPONDENZA

Nunzia Maiello
nunzia.MAIELLO@unicampania.it

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

Come citare questo articolo: Maiello N, Elena Galli E. Inibitori topici della calcineurina e dermatite atopica: ritorno al futuro? Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(01):3-8.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

Dal punto di vista farmacocinetico, l'assorbimento cutaneo è minimo a causa delle loro grandi dimensioni molecolari, rispettivamente 822 kDa per il tTAC e 810 kDa il PIM. La penetrazione trans-epidermica dei TCI è 70-100 volte inferiore rispetto a quella dei corticosteroidi topici, con un flusso di PIM inferiore di circa cinque volte rispetto al flusso di tTAC. Il massimo assorbimento dei TCI si osserva nelle fasi iniziali del trattamento, quando il processo infiammatorio è più elevato, mentre, quando l'infiammazione si riduce e la barriera cutanea inizia a migliorare, la loro penetrazione diminuisce ulteriormente. Si ricorda che i corticosteroidi topici (CST) hanno invece un peso molecolare < 500 kDa e sono perciò maggiormente assorbiti anche dalla cute sana.

MECCANISMO D'AZIONE SULLA BARRIERA CUTANEA

Esistono evidenze contrastanti sull'interazione tra TCI e barriera cutanea. Alcuni studi suggeriscono che i TCI riducono la sintesi di lipidi epidermici e di peptidi antimicrobici favorendo una maggiore permeabilità di barriera e una ridotta funzione antimicrobica, altri al contrario suggeriscono che migliorano alcune proprietà cliniche e biofisiche della barriera cutanea. Il betametasone valerato (BMVc) si è mostrato superiore rispetto al PIM nel ridurre i sintomi clinici e la proliferazione epidermica ma agisce solo parzialmente sui corpi lamellari. Inoltre in un altro studio, l'applicazione del BMVc ha preservato la funzione di barriera epidermica e l'integrità dello strato corneo (SC), ma ha aumentato significativamente il pH della superficie cutanea con concomitante perdita di coesione dello SC. Al contrario, il tTAC ha migliorato l'integrità dello SC, esercitato un'azione idratante generale e ha ridotto significativamente l'attività della proteasi caseinolitica e tripsina *like*. Uno studio che ha utilizzato il mometasone furoato (MF) vs tTAC 0,1% in terapia proattiva per 12 settimane, ha evidenziato come i valori delle lamelle lipidiche intercellulari normalizzate erano significativamente più alti e non distinguibili dalla pelle sana, dopo il trattamento con tTAC, indicando una superiorità dell'utilizzo del tTAC rispetto ai CST nel ripristino della barriera cutanea. Si sottolinea inoltre che, gli inibitori topici della calcineurina non inibiscono la sintesi del collagene e non causano assottigliamento epidermico a differenza dei CST.

Bibliografia di riferimento

Billich A, Aschauer H, Aszódi A, et al. Percutaneous absorption of drugs used in atopic eczema: pimecrolimus permeates less through skin than corticosteroids and tacrolimus. Int J Pharm 2004;269:29-35.

Carr WW. Topical calcineurin inhibitors for atopic dermatitis: review and treatment recommendations. Paediatr Drugs 2013;15:303.

Chehade A, Rao J. Topical calcineurin inhibitors comprensive dermatologic drug therapy. Fourth Ed. New York, NY: Elsevier 2021, pp 549-556.

Chittock J, Brown K, Cork MJ. Comparing the effect of a twice-weekly tacrolimus and betamethasone valerate dose on the subclinical epidermal barrier defect in atopic dermatitis. Acta Derm Venereol 2015;95:653-658.

Dähnhardt D, Bastian M, Dähnhardt-Pfeiffer S, et al. Comparing the effects of proactive treatment with tacrolimus ointment and mometasone furoate on the epidermal barrier structure and ceramide levels of patients with atopic dermatitis. J Dermatolog Treat 2020;1-9.

Mandelin JM, Remitz A, Virtanen HM, et al. 10-year open follow-up of eczema and respiratory symptoms in patients with atopic dermatitits treated with topical tacrolimus for the first 4 years. J Dermatolog Treat 2010;21:167-170.

Nakahara T, Morimoto H, Murakami N, et al Mechanistic insights into topical tacrolimus for the treatment of atopic dermatitis Pediatr Allergy Immunol 2018;29:233-238.

Pereira U, Boulais N, Lebonvallet N, et al. Mechanisms of the sensory effects of tacrolimus on the skin. Br J Dermatol 2010;163:70-77.

Remitz A, De Pità O, Mota A, et al Position statement: topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis Eur Acad Dermatol 2018;32:2074-2082.

EFFICACIA

I TCI, utilizzati in dosaggio sufficiente e con una corretta applicazione, sono sicuri ed efficaci, come ampiamente dimostrato in questi ultimi venti anni da numerosissimi studi e meta-analisi, sia nella popolazione pediatrica sia in quella adulta. Siegfried et al., in una recente revisione sistematica su efficacia e sicurezza di CST verso TCI, hanno dimostrato come i dati a supporto dell'uso a lungo termine di TCI siano particolarmente robusti, mentre quelli a supporto dell'uso di CST siano limitati ai prodotti a potenza medio-bassa. In un articolo di revisione del 2018, che includeva i risultati combinati di 19 studi sull'uso dei TCI in pazienti con DA, le due formulazioni di tTAC allo 0,03% e 0,01% erano più efficaci dei CST a modesta potenza, con un'efficacia almeno simile a quella del CST di media potenza.

È noto come gli inibitori topici della calcineurina alleviano significativamente il prurito, che risulta molto ridotto già dopo i primi giorni di trattamento in adulti e in bambini. Una meta-analisi, atta a determinare quale tipo di trattamento fosse più efficace nel ridurre il prurito nella dermatite, ha dimostrato come i migliori risultati fossero legati agli inibitori topici, seguiti dai CST. I TCI possono essere usati come trattamento di mantenimento per ridurre al minimo l'uso dei CST in pazienti la cui malattia si è stabilizzata: l'applicazione di tacrolimus 2-3 volte a settimana per un massimo di 1 anno ha aumentato il numero di giorni senza riaccensioni e allungato il tempo della ricaduta. Recenti dati suggeriscono, inoltre, che i TCI possano avere un impatto positivo sul microbioma cutaneo alterato, in quanto riducono la colonizzazione da SA nelle lesioni e sono in grado di provocare un aumento della diversità microbica nelle zone lesionate. È stato descritto come gli inibitori della calcineurina non provochino né cataratta né glaucoma, il che li renderebbe particolarmente utili nel trattamento delle allergie oculari, compresa la congiuntivite indotta da dupilumab.

Bibliografia di riferimento

Beck KM, Seitzman GD, Yang EJ, et al. Ocular comorbidities of atopic dermatitis. part ii: ocular disease secondary to treatments. Am J Clin Dermatol 2019;20:807-815.

Chen SL, Yan J, Wang FX. Two topical calcineurin inhibitors for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. J Dermatol Treat 2010;21:144-156.

El-Batawy MM, Bosseila MA, Mashaly HM. et al. Topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. J Dermatol Sci 2009;54:76-87.

Ohtsuki M, Morimoto H, Nakagawa H. Tacrolimus ointment for the treatment of adult and pediatric atopic dermatitis: review on safety and benefits. J Dermatol 2018;45:936-942.

Sernicola A, Gattazzo I, Di Staso F, et al. Treatment of refractory conjunctivitis associated to dupilumab with topical pimecrolimus applied to the eyelid skin Dermatol Ther 2019;32:e13134.

Sher LG, Chang J, Patel IB et al. Relieving the pruritus of atopic dermatitis: a meta-analysis Acta Derm Venereol 2012;92:455-461.

Siegfried EC, Jaworski JC, Kaiser JD. et al Systematic review of published trials: long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis BMC Pediatr 2016;16:75.

Thaçi D, Chambers C, Sidhu M, et al. Twice weekly treatment with tacrolimus 0.03% ointment in children with atopic dermatitis: clinical efficacy and economic impact over 12 months. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010;24:1040-1046.

Wongpiyabovorn J, Soonthornchai W, Wilantho A, et al Effect of tacrolimus on skin microbiome in atopic dermatitis. Allergy 2019;74:1400-1406.

Yan J, Chen SL, Wang XL, et al FS. Meta-analysis of tacrolimus ointment for atopic dermatitis in pediatric patients. Pediatr Dermatol 2008;25:117-120.

DOSAGGIO

Per un dosaggio ottimale si consiglia di utilizzare la "finger tip unit" (quantità di crema spremuta da un tubo che copre l'ultima falange del dito indice dalla piega sovrastante l'articolazione alla fine del dito indice), che tratta una superficie cutanea pari a quella coperta da due mani di adulto, dita comprese, essa è di circa 0,5 grammi. La quantità di tTAC stimata come massima su base giornaliera per evitare un aumento della sua concentrazione ematica e mantenere la sicurezza, è la seguente: negli adulti, unguento 0,1%, pari a 5 g, unguento allo 0,03% per i bambini di età 2-5 anni (peso corporeo, < 20 kg) pari a 1 g, per età compresa tra 6 e 12 anni (peso corporeo, 20-50 kg) pari a 2-4 g e per età di 13 anni anni o più (peso corporeo 50 kg) un massimo di 5 g. Il trattamento con entrambi gli inibitori prevede 2 applicazioni al giorno (mattino e sera) per 2-3 settimane, quindi solo una applicazione die fino a risoluzione delle lesioni cutanee e della sintomatologia pruriginosa peculiare della dermatite. Nel caso in cui non si verifichino miglioramenti dopo 2 settimane di trattamento, prima di considerare opzioni terapeutiche alternative, va valutata con attenzione la compliance e l'eventuale l'influenza di fattori irritanti. In caso di applicazione del tTAC nei bambini di eta > 2-15 anni è indicata la concentrazione dell'unguento allo 0,03%, in soggetti di età ≥ 16 anni quella allo 0,1% anche se dose, range di applicazione e tempo necessario per completare il trattamento devono essere determinati individualmente per ciascun paziente. Per quanto attiene il PIM crediamo che la crema all'1% possa essere applicata a partire dai 12 mesi di vita,come suggerito anche in recenti linee guida internazionali Il trattamento proattivo deve essere eseguito in collaborazione con un medico esperto nella valutazione della DA e si raccomanda la continuazione della cura quotidiana della pelle con farmaci topici idratanti. Non è attualmente raccomandato il monitoraggio dei livelli ematici dei TCI. In Figura 1 sono indicati i siti preferenziali di applicazione di TCI e CST.

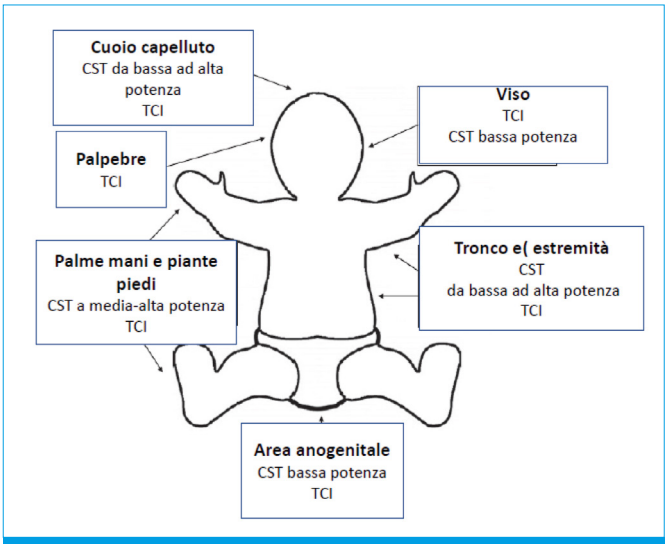


FIGURA 1. Siti di applicazione elettivi per TCI e CST.

Bibliografia di riferimento

Eichenfield LF, Tom WL, Berger TG, et al. Guidelines of care for the managementof atopic dermatitis Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies J Am Acad Dermatol 2014;71:116.

Katoh N,Ohya Yikeda M, et al. Japanese guidelines for atopic dermatitis 2020. Allergol Int 2020;69:356-369.

EFFETTI COLLATERALI

Gli effetti collaterali più comunemente riportati sono reazioni nel sito di applicazione (bruciore, sensazione di punture sulla pelle, prurito ed eritema) più frequenti durante i primi giorni di applicazione. A causa del rilascio di neuropeptidi, gli effetti irritativi possono essere più persistenti ed essere aggravati da sudorazione intensa e/o assunzione di alcool in alcuni pazienti. Per ovviare alla sensazione di bruciore, si può iniziare la terapia con CST e preferire dapprima il tTAC 0,03% per poi proseguire con lo 0,1% se l'età lo permette. Si consiglia di mantenere il farmaco in frigorifero a 5-7 gradi, poiché il raffreddamento riduce l'instabilità vascolare cutanea e l'infiltrato di cellule infiammatorie.

Alcune segnalazioni riferiscono di dermatite allergica da contatto o reazione granulomatosa rosacea-*like* o di melanosi delle labbra, situazioni che richiedono la sospensione del trattamento. Occasionalmente può verificarsi follicolite ed è stato dimostrato un lieve incremento di prevalenza di infezioni virali cutanee con l'uso continuo o intermittente di TCI fino a 5 anni.

Bibliografia di riferimento

Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018;32:657-682.

TCI E DERMATITE PERIORALE

La dermatite periorale è un'eruzione benigna, costituita da piccole papule e pustole infiammatorie o chiazze rosa e squamose intorno alla bocca. Sebbene la regione periorale sia l'area di distribuzione più comune, questa malattia può anche colpire la cute perioculare e paranasale. Per questo motivo, viene spesso definita dermatite periorifiziale. In alcuni pazienti esiste una associazione tra dermatite periorale e uso di corticosteroidi topici. Inizialmente, l'eruzione facciale risponde bene all'utilizzo dello steroide topico tuttavia, al momento della sua sospensione, l'eruzione ricorre e l'uso cronico topico di steroidi può far progredire la dermatite periorale e farla evolvere in un sottotipo granulomatoso della malattia. È stata segnalata dermatite periorale anche con l'uso di corticosteroidi per via nasale e per inalazione. Gli inibitori topici della calcineurina rappresentano un'opzione terapeutica efficace per i pazienti pediatrici con dermatite periorifiziale: uno studio su 132 pazienti (età media 4,2 anni) ha dimostrato una risposta completa nel 68,8% dei pazienti trattati con soli TCI, nel 75% dei pazienti trattati con TCI e metronidazolo e nel 77,8% dei pazienti trattati con TCI e un antibiotico sistemico. Gli eventi avversi erano rari e di lieve gravità.

Bibliografia di riferimento

Ollech A, Yousif R, Kruse L, et al. Topical calcineurin inhibitors for pediatric periorificial dermatitis J Am Acad Dermatol 2020;82:1409-1414.

TACROLIMUS VERSUS PIMECROLIMUS

Gli elementi che differenziano il tTAC dal PIM sono riportati in Tabella I mentre nella Tabella II sono segnalati i casi nei quali l'utilizzo dei TIM può essere preferibile all'utilizzo dei corticosteroidi topici.

TABELLA I. *Tacrolimus versus Pimecrolimus.*

Il tTAC ha una azione più potente per una diversa farmacocinetica (più alta penetrazione nella cute) e farmacodinamica (affinità per FKPB 3 volte superiore al PIM)
Il tTAC presenta efficacia superiore rispetto al PIM (diversi studi clinici)
Il tTAC ha un'azione più rapida e durevole
Il t TAC in unguento potrebbe essere un vantaggio sulla formulazione in crema del PIM per l'effetto "occlusivo" dell'unguento (più idratante anche se meno tollerato)
Il tTAC è indicato per la gestione della DA moderata grave, mentre il PIM per quella lieve moderata

TABELLA II. Condizioni cliniche nelle quali gli inibitori della calcineurina possono essere preferibili ai CST.

Resistenza agli steroidi
Tutte le zone sensibili (ad es. viso, anogenitale, pieghe della pelle)
Atrofia indotta da steroidi
Uso di steroidi topici ininterrotto a lungo termine
Dermatite periorale (vedi testo)

TABELLA III. Indicazioni e controindicazioni Tacrolimus 0,03 e 0,1%.

Indicazioni
Dermatite atopica moderata-grave in cui: a. non si ha risposta alla terapia di prima linea con CST b. esistono controindicazioni al trattamento con CST c. si possono verificare effetti indesiderati indotti dall'uso di CST, come atrofia cutanea o telangectasia d. è necessaria una terapia di mantenimento a lungo termine. e. approvato per la terapia di mantenimento per prevenire le riaccensioni e prolungare gli intervalli senza riacutizzazioni in pazienti che manifestano alta frequenza di recidive *
Controindicazioni
Assolute
Ipersensibilità al tTAC o ad altri componenti dell'unguento
Relative
Bambini di età < 2 anni
Infezioni cutanee attive nel sito di applicazione
Superfici erosive o ulcerative nel sito di applicazione (se esse sono presenti in forma multipla, l'applicazione di questo unguento dovrebbe essere iniziata dopo il miglioramento dell'eruzione ottenuto con CST)
Pazienti immunocompromessi primitivamente o secondariamente o con neoplasie
Eventuali linfoadenopatie presenti al momento dell'inizio della terapia vanno valutate e tenute sotto osservazione
Non va utilizzato sotto bendaggio occlusivo
La combinazione con la fototerapia non è raccomandata
NB: non deve essere applicato sulla pelle entro due ore dall'applicazione di una crema emolliente

* In tutti questi soggetti va incoraggiata la protezione solare per ridurre un ipotetico rischio di fotocarcinogenesi

Nelle Tabelle III e IV sono riportate le indicazioni e le controindicazioni generali dei TCI.

TABELLA IV. Indicazioni e controindicazioni *Pimecrolimus* crema 1%.

Indicazioni
Dermatite atopica lieve moderata in cui: a. non si ha risposta alla terapia di prima linea con CST b. Esistono controindicazioni al trattamento con CST c. si possono verificare effetti indesiderati indotti dall'uso di CST d. come atrofia cutanea o telangectasia e. è necessaria una terapia di mantenimento a lungo termine f. approvato per la terapia di mantenimento per prevenire le g. riaccensioni e prolungare gli intervalli senza riacutizzazioni in pazienti che manifestano alta frequenza di recidive *
Controindicazioni
Assolute
Ipersensibilità al PIM o ad altri componenti della crema
Relative
Bambini di età < 1 anno
Infezioni cutanee attive nel sito di applicazione
Superfici erosive o ulcerative nel sito di applicazione (se esse sono presenti in forma multipla, l'applicazione di questo unguento dovrebbe essere iniziata dopo il miglioramento dell'eruzione ottenuto con CST).
Pazienti immunocompromessi primitivamente o secondariamente o con neoplasie
Eventuali linfoadenopatie presenti al momento dell'inizio della terapia vanno valutate e tenute sotto osservazione
Non va utilizzato sotto bendaggio occlusivo
La combinazione con la fototerapia non è raccomandata

* In tutti questi soggetti va incoraggiata la protezione solare per ridurre un ipotetico rischio di fotocarcinogenesi

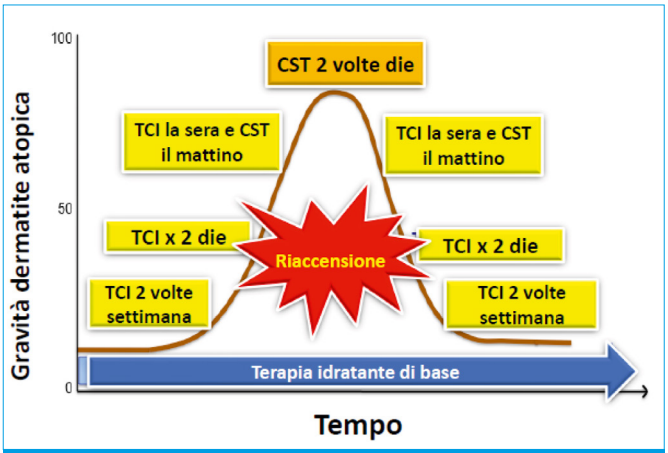


FIGURA 2. Terapia di combinazione per prevenire e trattare le riaccensioni della DA.

Bibliografia di riferimento

Remitz A, De Pità O, Mota A, et al. Position statement: topical calcineurin inhibitors in atopic dermatitis. Eur Acad Dermatol 2018;32:2074-2082.

COMBINAZIONE TERAPEUTICA: CORTICOSTEROIDI TOPICI E INIBITORI DELLA CALCINEURINA

TCI possono essere combinati con l'uso di CST in vari modi, come illustrato nella Figura 2. Il picco del diagramma rappresenta il momento più grave di una riaccensione della dermatite. Quando la DA è più severa per controllare la riaccensione gli steroidi vengono spesso utilizzati per primi, man mano che si verifica un miglioramento, un inibitore topico della calcineurina può essere utilizzato al mattino, ad esempio, e un corticosteroide topico la sera Quando i segni di dermatite atopica attiva scompaiono, l'uso dell'inibitore della calcineurina può essere ridotto a giorni alterni ed eventualmente a solo due volte a settimana (lunedì e venerdì), sia per il suo effetto "*steroid sparing*" sia per prevenire le riaccensioni, come già detto.

EVIDENZE PER LA SICUREZZA E LA TOLLERABILITÀ

Come è noto, nel 2004, dopo solo pochissimi anni dalla messa in commercio degli inibitori della calcineurina, la *Food and Drug Administration* degli Stati Uniti (FDA) ha riesaminato il database dell'*Adverse Event Reporting System* e ha segnalato 19 casi di neoplasia relativi al tacrolimus e 10 casi relativi al pimecrolimus, con un caso comune a entrambe le serie di casi. Nel 2005 ha emesso un *Black Box warning* relativo a un rischio teorico di tumori cutanei e/o linfoma.

In realtà, è ormai chiaro che l'evidenza segnalata fosse insufficiente per determinarne l'effettiva causalità tanto che nel 2015 Lunger ha sostenuto che, nel caso dei TCI, per la prima volta, era stato istituito un *black box* più per motivi ipotetici che per reali motivi di sicurezza. L'agenzia europea EMEA (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*) ha dichiarato successivamente che sulla base dei reports allora esistenti era impossibile esprimere un giudizio finale sul rischio oncogenico associato all'uso di TCI e ha concluso, in base ai numerosi studi successivamente riportati, che i benefici del trattamento con i TCI superano il rischio oncogenico eventualmente associato al loro utilizzo.

Anche altre numerose organizzazioni professionali canadesi, americane ed europee hanno pubblicato dichiarazioni sulla sicurezza dei TCI e hanno specificamente respinto un'associazione causale tra TCI e aumento dei tassi di malignità. Un ampio articolo di revisione condotto dall'*International Journal of Cancer Management* ha valutato

diversi studi, tra cui meta-analisi e revisioni sistematiche, e confermato che a tutt'oggi non esistono prove scientifiche dell'associazione tra l'uso di TCI e una maggiore incidenza di tumori della pelle e linfomi in pazienti con DA. Nel 2018 uno studio multicentrico di coorte nei database delle popolazione dei Paesi Bassi, Danimarca, Svezia e Regno Unito ha valutato un elevatissimo numero di pazienti affetti da dermatite: 19.948 bambini e 66.127 adulti trattati con tTAC, 23.840 bambini e 37.417 adulti con PIM e confrontati con 584.121 pazienti che hanno applicato CST e 257.074 soggetti non trattati. L'uso di tTAC e PIM è stato associato a un aumentato rischio di linfoma ma gli "incidence rates" bassi dimostrati implicano che esso rappresenta solo un piccolo rischio in eccesso per i singoli pazienti. Inoltre, gli autori hanno sottolineato che residui fattori confondenti, come la gravità della DA, l'aumento del monitoraggio di pazienti gravi e la causalità inversa potrebbero aver influenzato i risultati.

Subito dopo la *Black Box*, sono stati creati due importanti registri per valutare il rischio di tumori maligni: il PEER (*Pediatric Eczema Elective Registry*) che ha reclutato bambini di età compresa tra 2 e 17 anni trattati con *pimecrolimus* e l'APPLES (*A Prospective Pediatric Longitudinal Evaluation to Assess the Long-Term Safety of Tacrolimus Ointment for the Treatment of Atopic Dermatitis*) in cui sono stati selezionati bambini fino ai 16 anni trattati con il tTAC, per un periodo ≥ 6 settimane.

Nello studio PEER, dati riportati dal 2005 al maggio 2014, includono 7457 bambini con 26 792 persone-anno di follow-up e segnalano in totale cinque tumori maligni, tra cui due leucemie, un osteosarcoma e due linfomi. Non sono stati segnalati tumori della pelle. I rapporti di incidenza per tutti i tumori maligni, valutati come esito primario, non erano statisticamente significativi. La conclusione definitiva è stata che è improbabile che il PIM topico usato in questa coorte per trattare la DA sia associato a un aumentato rischio di malignità.

Più recentemente, Paller et al. hanno riportato i risultati dello studio di coorte APPLES. La ratio di incidenza standardizzata per eventi di cancro è stata analizzata in relazione a sesso, età e dati di controllo, abbinati alla razza e ai registri di cancro nazionale. Su un totale di 7954 pazienti arruolati, 2125 pazienti hanno completato lo studio di oltre 10 anni. Nonostante la controversia sulla possibilità che la dermatite stessa possa rappresentare un fattore rischio di malignità, gli autori hanno concluso che l'incidenza del cancro era quella prevista. Non esiste perciò nessun supporto all'ipotesi iniziale che il tacrolimus aumenti il rischio di cancro a lungo termine nei bambini affetti da DA. Un'altra interessante e recente ricerca ha valutato il rapporto tra malattie allergiche, uso di corticosteroidi e linfoma di Hodgkin (HL) e ha riportato come l'immunosoppressione sia stata associata a una probabilità 6 volte maggiore di linfoma con un cambiamento minimo, dopo l'aggiustamento per gli steroidi. Qualsiasi malattia allergica o dermatite atopica da sole erano associati a una probabilità aumentata di 1,4 volte di HL (aOR, 1,41; IC 95%, 1,24-1,60 e 1,41; IC 95%, 1,20-1,65), rispettivamente. Precedenti trattamenti con steroidi erano associati a una probabilità di HL 1,4 volte maggiore (aOR, 1,38; IC al 95%, 1,20-1,59). Oltre ai fattori di rischio stabiliti (immunosoppressione e mononucleosi infettiva), le malattie allergiche e la dermatite stessa sono quindi fattori di rischio per l'HL.

Studi pediatrici supportano anche la mancanza di immunosoppressione sistemica da TCI utilizzati a breve e a lungo termine. Da notare che lo studio PETITE sul trattamento della DA lieve -moderata in lattanti (età ≥ 3 mesi a < 12 mesi) trattati con pimecrolimus (n = 1205) o CST di bassa -media potenza (n = 1213), con un follow-up di 5-6 anni, non ha osservato nessuna differenza tra i gruppi di trattamento rispetto a: (i) incidenza di frequenti eventi avversi (≥ 5%); (ii) eventi avversi di interesse clinico primario (ad es. infezioni batteriche/ o virali); (iii) eventi avversi gravi; (iv) tasso di crescita del lattanti e (v) titoli di anticorpi ai comuni antigeni dei vaccini. Gli autori hanno confermato che "non c'erano problemi di sicurezza nell'uso nella vita reale di PIM o CST.

CONCLUSIONI

Sulla base delle evidenze disponibili, le autorità di regolamentazione e le organizzazioni dermatologiche internazionali hanno concluso che i vantaggi dei TCI superano i loro rischi potenziali se utilizzati nelle popolazioni appropriate e per la durata di tempo raccomandata. Tutta la comunità scientifica si augura vivamente che i numerosissimi dati a disposizione siano un impulso definitivo a eliminare il black box warning, con enorme beneficio non solo dei pazienti ma anche dei medici prescrittori.

Bibliografia di riferimento

Asgari MM, Tsai AL, Avalos L, et al. Association between topical calcineurin inhibitor use and keratinocyte carcinoma risk among adults with atopic dermatitis. JAMA Dermatol 2020;156:1-8.

Castellsague J, Kuiper JG, Pottegård A, et al. A cohort study on the risk of lymphoma and skin cancer in users of topical tacrolimus, pimecrolimus, and corticosteroids (Joint European Longitudinal Lymphoma and Skin Cancer Evaluation - JOELLE study). Clin Epidemiol 2018;10:299-310.

Luger T, Boguniewicz M, Carr W, et al. Pimecrolimus in atopic dermatitis: consensus on safety and the need to allow use in infants. Pediatr Allergy Immunol 2015;26:306.

Margolis D, Abuabara K, Hoffstad O, et al. Association between malignancy and topical use of pimecrolimus. JAMA Dermatol 2015;151:594-599.

Paller AS, Fölster-Holst R, Chen SC, et al. No evidence of increased cancer incidence in children using topical tacrolimus for atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2020;83:375-381.

Radovic TC, Kostovic K, Ceovic R, et al. Topical calcineurin inhibitors and malignancy risk. Int J Cancer Manag 2017;10:e6173.

Rafiq M, Hayward A, Warren-Gash C, et al. Allergic disease, corticosteroid use, and risk of hodgkin lymphoma: a United Kingdom nationwide case-control study. J Allergy Clin Immunol 2020;145:868-786.

Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. Pediatrics 2015;135:597-606.

www.ema.europa.eu/en/documents/referral/questions-answers-protopic/protopy-elidel_en.pdf

Letteratura in pillole

Commento a cura della Commissione Malattie Allergiche Rare della SIAIP: Elio Novembre[1] (*coordinatore*), Francesca Mori[1], Simona Barni[1], Mattia Giovannini[1], Francesca Saretta[2], Riccardo Castagnoli[3], Stefania Arasi[4], Carla Mastrorilli[5,6], Luca Pecoraro[7,8], Lucia Liotti[9], Lucia Caminiti[10]

[1] SODc Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Ospedale Pediatrico Universitario Meyer, Firenze; [2] SC Pediatria, Ospedale Latisana-Palmanova, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine; [3] Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [4] Unità di Ricerca in Medicina Predittiva e Preventiva, Area di Ricerca Malattie Sistemiche e Multifattoriali, Unità di Allergologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; [5] UO Pediatria e Pronto Soccorso, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari; [6] Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma, Parma; [7] Clinica Pediatrica, ASST Mantova, Mantova; [8] Dipartimento di Medicina, Università di Verona, Policlinico G.B. Rossi, Verona; [9] UOC Pediatria, Ospedale Civile Senigallia, Senigallia; [10] Dipartimento di patologia umana dell'adulto e dell'età evolutiva "Gaetano Barresi", UOS di Allergologia Pediatrica, UOC di Pediatria, AOU Policlinico Gaetano Martino, Messina

KOUNIS SYNDROME: A PEDIATRIC PERSPECTIVE

M. Giovannini, A. Alletto, I. Koniari, et al.

Minerva Pediatr 2020;72:383-92. https://doi.org/10.23736/S0026-4946.20.06007-7

La sindrome di Kounis è un disturbo da ipersensibilità coronarica definito dall'associazione di una sindrome coronarica acuta con una reazione da ipersensibilità, allergica, anafilattica o anafilattoide, in un contesto fisiopatologico che coinvolge mastociti, eosinofili, piastrine e varie cellule infiammatorie interagenti. Allo stato attuale questa sindrome è ben conosciuta in letteratura e numerosi sono i casi riportati che mettono in luce le sue caratteristiche. Per quanto noto agli autori, un'analisi specifica a riguardo dei dati pediatrici di sindrome di Kounis non è mai stata effettuata. L'obiettivo di questa revisione è stato quello di definire le implicazioni cliniche di questa sindrome in età pediatrica attraverso la valutazione di tutti i casi riportati in letteratura.

Sono stati analizzati casi clinici di undici pazienti con sindrome di Kounis in età pediatrica che hanno mostrato come questa sindrome si presenti più comunemente nei maschi, di 12 anni d'età, in assenza di concomitanti patologie atopiche o atopia. I trigger più frequentemente riconosciuti sono stati i farmaci, tra i quali, in particolare, gli antibiotici e in specie amoxicillina/clavulanato. Nel maggior numero dei pazienti, le manifestazioni cliniche si sono verificate in modo acuto in meno di 30 minuti. I segni e sintomi più comuni sono risultati il dolore toracico e quelli compatibili con una reazione allergica. Le alterazioni elettrocardiografiche registrate con più frequenza sono state i cambiamenti ST-T tra cui in particolare l'elevazione ST. La maggior parte dei pazienti ha manifestato un'ecocardiografia anormale e la presenza di infarto miocardico allergico, mentre l'angiografia coronarica si è dimostrata negativa in tutti i pazienti tranne uno. Quest'ultimo ha presentato una riduzione della dimensione del sistema coronarico destro e sinistro con le complicazioni più gravi. Relativamente alle indagini di laboratorio quelle più frequentemente richieste sono state la troponina I seguita dalla creatina chinasi MB e dalla triptasi. Nella maggior parte dei casi non sono state effettuate indagini diagnostiche allergologiche mentre in altri casi queste non sono state standardizzate rendendone il significato clinico non chiaro. Gli antistaminici sono stati i farmaci più utilizzati. A discapito della mancanza di dati riguardo gli esiti a lungo termine, a eccezione di alcuni casi isolati, la prognosi sembra favorevole, anche se un trattamento intensivo potrebbe risultare necessario nella fase acuta.

CORRISPONDENZA

Elio Novembre
elio.novembre@unifi.it

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

Un approccio bilanciato nel management sia del coinvolgimento cardiovascolare che della reazione allergica appare difficile da ottenere nella sindrome di Kounis in età pediatrica. La maggior parte delle strategie proposte dalla letteratura in materia, infatti, sono basate su pochi casi clinici. Per questa ragione, è necessaria una rapida crescita di trial clinici randomizzati controllati concernenti il management standard appropriato di questa sindrome. Inoltre, una più dettagliata conoscenza dei meccanismi molecolari alla base la sindrome di Kounis, così come lo sviluppo di test innovativi per la sua diagnosi, risultano di prioritaria importanza. Basandosi sui dati emersi dall'analisi degli autori è stata proposta una nuova classificazione per questa sindrome focalizzata principalmente sulla presenza o assenza di infarto miocardico allergico individuato come caratteristica essenziale per la profilazione delle manifestazioni cliniche dei pazienti. Al fine di valutare lo status cardiaco strutturale e funzionale del paziente, i fattori di rischio cardiovascolari e i potenziali stimoli della reazione allergica, così da poter prevenire episodi di sindrome di Kounis in età pediatrica, potrebbe risultare decisiva una valutazione congiunta cardiologica-allergologica, nonché la raccolta di dati focalizzati sulle indagini allergologiche in questa sindrome, allo stato attuale ancora non sufficienti.

Letteratura in pillole

Commento a cura di Angelica Santoro [1], Luigi Palmieri [2], Carla Mastrorilli [3]
[1] ASL Reggio Emilia; [2] Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Sezione Pediatria, Università degli Studi di Bari; [3] UO Pediatria e Pronto Soccorso, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico di Bari

PRIMARY PREVENTION OF ALLERGIC DISEASES: THE ROLE OF EARLY EXPOSURE TO COW'S MILK FORMULA

C. Mastrorilli, A. Santoro, C. Caffarelli

Front Pediatr 2020;8:420

Le malattie atopiche in età pediatrica rappresentano un problema sempre più importante in termini di frequenza e popolazione coinvolta, alimentando un vivace dibattito scientifico riguardo possibili fattori di rischio e strategie preventive. Molti studi hanno cercato di determinare la correlazione tra i tempi e le modalità di introduzione degli alimenti, in particolare del latte vaccino, con l'eventuale sviluppo di malattie atopiche. Negli anni, l'atteggiamento nei confronti dei cibi complementari e della loro introduzione si è sostanzialmente invertito, se in passato, un'introduzione ritardata di specifici cibi (come uova, pesce, arachidi) era considerato l'approccio più sicuro, le attuali linee guida basate sulle più recenti evidenze sostengono invece che evitare cibi specifici possa incrementare la possibilità di sviluppare allergie, soprattutto nei bambini considerati ad alto rischio. La finestra ottimale per intraprendere l'alimentazione complementare è non prima dei 4-6 mesi di vita. Tuttavia, le attuali linee guida non definiscono il tempo ideale di introduzione del latte vaccino, né indicano se possa essere considerato alla stregua degli altri alimenti complementari.

Alla luce di quanto finora esposto, abbiamo eseguito una ricerca su Pubmed e Cochrane library di studi in lingua inglese pubblicati nel periodo compreso tra il 1985 e il 2019, che prendono in esame la precoce somministrazione di latte di formula (LA) nei primi 3-4 giorni di vita e il successivo sviluppo di malattie allergiche con l'obiettivo di fornire un approccio pratico e basato sulle attuali evidenze riguardo l'introduzione delle proteine del latte vaccino. Abbiamo individuato 5 RTC [1-7] che incontravano i nostri criteri di inclusione. Sebbene non siano presenti molti studi in letteratura e spesso essi abbiano caratteristiche eterogenee che possono rendere difficile il confronto dei risultati, dalla nostra ricerca sono emersi dati interessanti che esponiamo di seguito e che riteniamo possano costituire uno spunto per riflessioni e approcci clinici ragionati. Abbiamo trattato separatamente i risultati su allergia/sensibilizzazione alle proteine del latte vaccino e, quando disponibili, allergia/sensibilizzazione verso cibi diversi dal latte e altre manifestazioni atopiche.

Linfords et al. [1,2] hanno esaminato 216 bambini sani allattati con LA (n 112) o latte materno (LM) (n 104) per la prima settimana e valutato l'incidenza di malattie allergiche a 18 mesi e 5 anni senza constatare differenze significative tra i 2 gruppi (skin prick test positivi in 3/80 del gruppo LA e 0/74 del gruppo allattato al seno) riguardo l'allergia alle proteine del latte vaccino. Gli Autori hanno riscontrato, invece, a 18 mesi un incremento della frequenza di manifestazioni atopiche tra i bimbi nutriti con latte artificiale soprattutto nel gruppo di pazienti con doppia ereditarietà per atopia, definiti quindi ad alto rischio; tale risultato non veniva confermato però al follow-up dei 5 anni, in cui il dato appariva sostanzialmente invertito. Juvonen et al. [3] hanno analizzato le differenze tra 129 neonati allattati al seno, nutriti con LA o allattati con formule di caseina estensivamente idrolizzate dimostrando che a 3 anni di età, nessun bambino del gruppo LA era affetto da allergia alle proteine del latte. Non hanno riscontrato, inoltre, differenze tra

CORRISPONDENZA
Angelica Santoro
angelica.santoro204@gmail.com

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

i gruppi riguardo lo sviluppo di allergie verso alimenti diversi dal latte e altre malattie atopiche (ad es. dermatite atopica).
Nella RCT a doppio cieco condotta da de Jong et al. [4,5], gli autori hanno analizzato 1533 neonati allattati con LA o con formula senza proteine i primi 3 giorni di vita, valutando la comparsa di malattie allergiche nei primi 5 anni di vita mediante esame fisico, storia clinica, questionari e IgE sieriche specifiche per latte, uovo e inalanti a 1 e 5 anni di vita senza riscontrare differenze significative tra i 2 gruppi.
Saarinen et al. [6], in uno studio meno recente, ha confrontato 6209 neonati allattati con LM o con LA analizzando la successiva insorgenza di allergia alle proteine del latte diagnosticata tramite test di provocazione orale. I risultati mostravano un incremento, seppur non significativo, di bambini con allergia alle proteine del latte vaccino nel gruppo che aveva ricevuto LA nei primi 2-4 giorni di vita, rispetto al gruppo di controllo (2,4% LA e 1,7% LM, OR 0,7 IC 95%).
Nel recente trial giapponese *Atopy Induced by Breastfeeding or Cow's Milk Formula* [ABC] [7] sono stati osservati 312 neonati con storia familiare di atopia alimentati con latte materno al seno più formula elementare a base di aminoacidi (BF/EF) nei primi 3 giorni di vita o latte materno al seno più latte vaccino dal primo giorno di vita ai 5 mesi. L'incidenza dell'allergia al latte vaccino all'età di 2 anni (diagnosticata con test di provocazione orale) era più bassa tra i neonati a rischio di atopia del gruppo BF/EF rispetto a quelli del gruppo BF/CMF (1/151 *vs* 10/151; R 0,10; IC 95%, 0,01-0,77). Inoltre, a 2 anni di età, i neonati nel gruppo BF/EF erano sensibilizzati meno frequentemente al latte vaccino rispetto ai neonati nel gruppo BF/CMF (16 *vs* 32%; RR 0,52; 95% IC, 0,34-0,81). I neonati che avevano evitato il latte di formula per i primi 3 giorni di vita avrebbero potuto poi essere alimentati con lo stesso secondo le preferenze materne e infatti solo 39 neonati non avevano ricevuto il latte di formula fino a 5 mesi di età. Tuttavia, un'analisi *post hoc* non ha evidenziato differenze per l'allergia alimentare in questo sottogruppo. Inoltre, il tasso di sensibilizzazione all'albume o al grano non erano aumentati nei bambini che avevano ricevuto latte di formula alla nascita. A 2 anni di età, l'allergia alimentare di tipo immediato indipendente dal tipo di cibo (cioè, non solo latte ma anche grano, uovo di gallina e altri) era più frequente nel gruppo precocemente esposto al latte di formula.
In definitiva, dagli studi esaminati non si evince una chiara evidenza che la precoce esposizione alle proteine del latte possa determinare o aumentare il rischio di allergie verso altri cibi. Allo stesso modo non sembra influenzare l'insorgenza di wheezing e rinocongiuntivite, né predisporre allo sviluppo di dermatite atopica.
Alcuni dati in bambini con storia familiare positiva di atopia potrebbero suggerire che un'esposizione precoce al latte vaccino possa predisporre alla sua sensibilizzazione allergica. È improbabile che una precoce esposizione al latte di formula prevenga lo sviluppo di malattie allergiche o ipersensibilità ad alimenti diversi dal latte.
I risultati che abbiamo ottenuto non sono conclusivi poiché alcuni studi hanno un campione poco esteso e sono associati a fattori confondenti come anamnesi familiare per atopia, tipologia di risultati analizzati, durata dell'allattamento al seno, diverse modalità di divezzamento, definizione stessa di allergia.
Sono ancora necessari molti sforzi per comprendere le prospettive per la prevenzione delle allergie rispetto all'esposizione precoce al latte vaccino, la tempistica ottimale della sua introduzione, l'assunzione continua del latte nel tempo e le potenziali conseguenze delle strategie attuali sull'allattamento al seno.

Bibliografia

1 Lindfors A, Enocksson E. Development of atopic disease after early administration of cow milk formula. Allergy 1988;43:11-16.

2 Lindfors AT, Danielsson L, Enocksson E, et al. Allergic symptoms up to 4-6 years of age in children given cow milk neonatally. a prospective study. Allergy 1992;47:207-211.

3 Juvonen P, Månsson M, Andersson C, et al. Allergy development and macromolecular absorption in infants with different feeding regimens during the first three days of life. a three-year prospective follow-up. Acta Paediatr 1996; 85:1047–1052.

4 de Jong MH, Scharp-van der Linden VT, Aalberse RC, et al. Randomised controlled trial of brief neonatal exposure to cows' milk on the development of atopy. Arch Dis Child 1998;79:126-130.

5 de Jong MH, Scharp-Van Der Linden VT, Aalberse R, et al. The effect of brief neonatal exposure to cows' milk on atopic symptoms up to age 5. Arch Dis Child 2002;86:365-369.

6 Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Järvenpää AL, et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: a prospective study of 6209 infants. J Allergy Clin Immunol 1999;104:457-461.

7 Urashima M, Mezawa H, Okuyama M, et al. Primary prevention of cow's milk sensitization and food allergy by avoiding supplementation with cow's milk formula at birth: a randomized clinical trial. JAMA Pediatr 2019;173:1137-1145.

Questionario ECM FAD
disponibile dal 7 aprile 2021 su:
www.siaip.it

Immunodeficienze primitive e autoimmunità: meccanismi d'azione, nuovi geni e manifestazioni cliniche inusuali

Commissione di Immunologia della SIAIP
Giuliana Giardino[1], Stefania Corrente[2], Lucia Leonardi[3], Bianca Cinicola[3], Lucia Pacillo[4], Riccardo Castagnoli[5], Silvia Federici[6], Stefano Volpi[7], Francesco La Torre[8], Annarosa Soresina[9], Vassilios Lougaris[9], Caterina Cancrini[4], Fabio Cardinale[8] *(coordinatore)*

[1] Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi Federico II di Napoli; [2] Dipartimento di Pediatria, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma; [3] Dipartimento Materno-Infantile e Scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma; [4] Dipartimento di Pediatria, Divisione di Malattie Immunologiche e Infettive, Unità di Ricerca di Immunodeficienze Primitive, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; [5] Dipartimento di Pediatria, Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia; [6] Divisione di Reumatologia, IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; [7] Centro per le Malattie Autoinfiammatorie e le Immunodeficienze, IRCCS Istituto Giannina Gaslini, Università degli Studi di Genova; [8] Dipartimento di Pediatria, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari; [9] Clinica Pediatrica, ASST-Spedali Civili di Brescia; [10] Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Clinica Pediatrica e Istituto per la Medicina Molecolare A. Nocivelli, Università di Brescia e ASST-Spedali Civili di Brescia

PAROLE CHIAVE: *immunodeficienze primitive, disordini congeniti dell'immunità, immunodisregolazione, autoimmunità, citopenia autoimmune, terapie personalizzate*

ABSTRACT

Le immunodeficienze primitive (IDP) sono tradizionalmente considerate come condizioni caratterizzate da un'aumentata suscettibilità a infezioni ricorrenti o gravi, dovuta a un'alterazione della risposta immune. Le IDP possono anche manifestarsi con quadri di immunodisregolazione. Un aspetto clinico comunemente osservato nella disregolazione del sistema immunitario è l'autoimmunità, dovuta a cloni cellulari autoreattivi formatisi in seguito ad alterazione dei complessi meccanismi che modulano la tolleranza centrale e/o periferica. Queste manifestazioni possono complicare un quadro caratterizzato prevalentemente da suscettibilità alle infezioni o al contrario rappresentarne un sintomo di esordio. Nonostante quasi tutte le IDP si possano associare allo sviluppo di manifestazioni immunodisregolatorie, queste ultime sono più frequenti quando i linfociti T sono ridotti, ma non del tutto assenti, come accade nelle immunodeficienze combinate (CID). Sono inoltre descritte nella immunodeficienza comune variabile (CVID) che rappresenta l'immunodeficit umorale più comune. La terapia e il follow-up di una condizione autoimmune associata a IDP spesso corrispondono alle raccomandazioni previste per la specifica malattia autoimmune. Tuttavia, la sempre più agevole identificazione dei difetti molecolari e dei relativi meccanismi patogenetici implicati nelle manifestazioni autoimmuni delle IDP ha permesso lo sviluppo di terapie di precisione più efficaci delle terapie convenzionali non solo per il trattamento di queste manifestazioni ma anche per la stessa immunodeficienza sottostante come nel caso della terapia genica e del trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Scopo di questa revisione è descrivere le principali manifestazioni autoimmuni associate a ciascun disordine congenito dell'immunità al fine di incrementare la possibilità di diagnosi di IDP, e la relativa adeguata terapia, al momento della valutazione di un paziente di età pediatrica con segni clinici di immunodisregolazione. A completamento verranno inoltre discussi i principali meccanismi patogenetici che sottendono lo sviluppo di manifestazioni autoimmuni nelle IDP, nonché i relativi approcci terapeutici specifici.

CORRISPONDENZA
Fabio Cardinale
fabiocardinale@libero.it

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

Come citare questo articolo: Giardino G, Corrente S, Leonardi L, et al. Immunodeficienze primitive e autoimmunità: meccanismi d'azione, nuovi geni e manifestazioni cliniche inusuali. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(01):I-XVI.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

Introduzione

Le immunodeficienze primitive (IDP) sono un gruppo eterogeneo di disordini del sistema immunitario, tradizionalmente caratterizzati da un'aumentata suscettibilità a infezioni ricorrenti, atipiche e gravi. Le manifestazioni immunodisregolatorie, che includono manifestazioni autoimmunitarie, iperinfiammatorie e tumori, sono comuni nelle IDP, potendone rappresentare talora il segno clinico di esordio. In un recente studio su pazienti con IDP, il 26,2% dei pazienti presentava una o più manifestazioni autoimmunitarie o infiammatorie [1]. In particolare, tra le manifestazioni immunodisregolatorie la citopenia autoimmune (CA), l'enteropatia e le malattie cutanee sono state riscontrate in circa il 50% dei casi [1]. La CA rappresenta la manifestazione più frequente con una prevalenza del 31.4%, molto più alta rispetto alla popolazione generale [1]. In particolare, l'anemia emolitica autoimmune (AEA), la sindrome di Evans (ES) e la trombocitopenia immune (PTI) sono rispettivamente 830, 120 e 60 volte più frequenti in pazienti con IDP che nella popolazione generale [1]. Varianti patogenetiche o potenzialmente patogenetiche in geni responsabili di IDP sono state identificate nel 65% dei pazienti con ES [2]. Alcune caratteristiche tra cui esordio precoce, lunga durata e citopenia multilineare possono suggerire che alla base della CA ci sia un difetto monogenico.

Le manifestazioni immunodisregolatorie si sviluppano generalmente a seguito dell'esposizione a trigger virali o vaccini ma il meccanismo patogenetico che le sottende può essere differente nelle diverse IDP e talora meccanismi differenti contribuiscono allo sviluppo di autoimmunità. L'identificazione dei meccanismi patogenetici e dei difetti genetici implicati ha portato alla definizione di bersagli molecolari candidati per lo sviluppo di terapie di precisione *(target therapies)*, spesso molto efficaci nel trattamento delle manifestazioni iperimmuni nelle IDP, risultando talora efficaci nel trattamento di forme refrattarie alle terapie convenzionali. In questo articolo riassumeremo i meccanismi patogenetici che sottendono lo sviluppo di manifestazioni immunodisregolatorie nelle IDP. Inoltre, discuteremo le principali manifestazioni autoimmuni associate a ciascun disordine congenito dell'immunità e gli approcci terapeutici innovativi. L'obiettivo è quello di aumentare la conoscenza dei segni clinici di immunodisregolazione al fine di garantire una diagnosi precoce e facilitare l'introduzione di terapie di precisione.

Meccanismi implicati nello sviluppo della tolleranza immunologica

Le cellule immunitarie autoreattive generate durante lo sviluppo dei linfociti T e B sono eliminate attraverso due meccanismi principali denominati tolleranza centrale e periferica, che fanno sì che il sistema immunitario diventi tollerante verso gli autoantigeni. La tolleranza centrale T e B cellulare si sviluppa rispettivamente nel timo e nel fegato fetale e midollo osseo. I meccanismi di tolleranza periferica includono meccanismi di cosiddetta "ignoranza immunologica", anergia e soppressione mediata principalmente dalle cellule T regolatorie (Treg). Nelle IDP l'incapacità del sistema immunitario di eradicare i patogeni può indurre un'eccessiva risposta infiammatoria cronica. L'infiammazione cronica può essere implicata nella perdita della tolleranza immunologica attraverso differenti meccanismi che includono mimetismo molecolare, *bystander activation, epitope spreading* e antigeni criptici. Il mimetismo molecolare presuppone una somiglianza tra l'antigene virale e antigeni del self. La *bystander activation* consiste in un'attivazione aspecifica di linfociti T helper 1 (Th1) autoreattivi che induce infiammazione con rilascio di citochine e chemochine. L'*epitope spreading* è un meccanismo mediante cui il danno tissutale, indotto dai macrofagi durante un'infezione persistente, determina il rilascio di antigeni del self che vengono inglobati dalle cellule presentanti l'antigene estendendo la risposta immune anche contro antigeni del self. Infine, durante l'infiammazione cronica antigeni intracellulari (criptici) possono essere smascherati.

Alterazioni della tolleranza centrale

I processi di generazione della diversità del repertorio recettoriale consentono il riconoscimento di una grossa varietà di antigeni che il sistema immunitario incontra nel corso della vita. Tale sistema può, tuttavia, portare allo sviluppo di recettori che riconoscono antigeni self. Per questo motivo, i timociti e i precursori B cellulari vanno incontro a un processo di selezione negativa che rimuove le cellule che esprimono recettori con elevata affinità per antigeni self.

Il gene *AIRE*, espresso prevalentemente dalle cellule epiteliali midollari timiche (mTECs) e dalle cellule dendritiche è il principale controllore della tolleranza centrale nel timo. Esso codifica per un fattore di trascrizione implicato nella regolazione dell'espressione di antigeni tessuto-specifici da parte delle mTECs, cruciale per l'eliminazione dei cloni autoreattivi. Mutazioni di *AIRE* causano la sindrome autoimmune polighiandolare con candidiasi e displasia ectodermica denominata APECED (*autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dysplasia*). Non è ancora chiaro perché mutazioni in questo gene alterino prettamente la tolleranza verso gli organi del sistema endocrino. L'alterata espressione del gene *AIRE* secondaria alla riduzione del tessuto timico contribuisce allo sviluppo di immunodisregolazione nei pazienti con sindrome da delezione del cromosoma 22q11.2 (22q11.2 DS) [3] e nei pazienti con IDP, in particolare nei difetti del gene *RAG1* [4].

Come i linfociti T anche i linfociti B autoreattivi possono sfuggire ai meccanismi di tolleranza centrale. Un'elevata percentuale di linfociti B immaturi, pari a circa il 55-75%, è autoreattiva. Tale percentuale si reduce a circa il 20% nel pool di cellule B mature, grazie ai meccanismi di tolleranza centrale. Durante le fasi precoci di ontogenesi B cellulare la tolleranza si esplica mediante i meccanismi di editing del recettore e apoptosi dei cloni autoreattivi. Prima e immediatamente dopo la migrazione in periferia i cloni autoreattivi sono regolati mediante l'induzione dell'anergia [5]. Cloni B polispecifici autoreattivi e anticorpi naturali polispecifici possono essere identificati in periferia. Gli anticorpi naturali sono di classe IgM e non sono generalmente patogenetici. Tuttavia, talora, le cellule B polispecifiche autoreattive possono andare incontro a processi di ipermutazione somatica e *class-switch* e produrre anticorpi di elevata affinità della classe IgG, con potenziale patogenetico.

Proliferazione omeostatica indotta dalla linfopenia

In condizioni fisiologiche, la linfopenia è in grado di favorire una proliferazione omeostatica di linfociti T e B normali, mediata dal rilascio di fattori di crescita. La proliferazione può indurre l'espansione anche di cloni autoreattivi. Tale meccanismo può, tuttavia, solo predisporre allo sviluppo di autoimmunità ma non è di per sé sufficiente a determinarla. Altri fattori possono associarsi allo sviluppo di autoimmunità, come alterazioni della tolleranza centrale e periferica, la mancanza di competizione di cloni non autoreattivi, la presenza di aumentati livelli di espressione di *b-cell activating factor* (BAFF) e altri. Inoltre, quando la maturazione dei linfociti B è alterata, i meccanismi di induzione della tolleranza dei linfociti B possono essere incapaci di eliminare i cloni autoreattivi [6].

In pazienti affetti da 22q11.2 DS la suscettibilità a sviluppare manifestazioni autoimmuni è stata correlata alla linfopenia CD4 [7,8]. In questi pazienti sono anche presenti difetti della tolleranza centrale e periferica con riduzione delle cellule Treg e della loro funzione, che contribuiscono allo sviluppo di manifestazioni immunodisregolatorie [3]. L'espressione di *AIRE* è ridotta anche in pazienti con difetto di *RAG* e sindrome di Omenn (OS). Anche in queste condizioni la suscettibilità a sviluppare autoimmunità è multifattoriale. Infatti, in tali pazienti, sono stati identificati altri fattori implicati nella suscettibilità allo sviluppo di manifestazioni autoimmuni, quali la linfopenia, l'aumento di espressione di BAFF che promuove la sopravvivenza dei cloni B cellulari autoreattivi e il difetto delle cellule Treg [9].

Alterazioni della tolleranza periferica

Il ruolo delle cellule T regolatorie

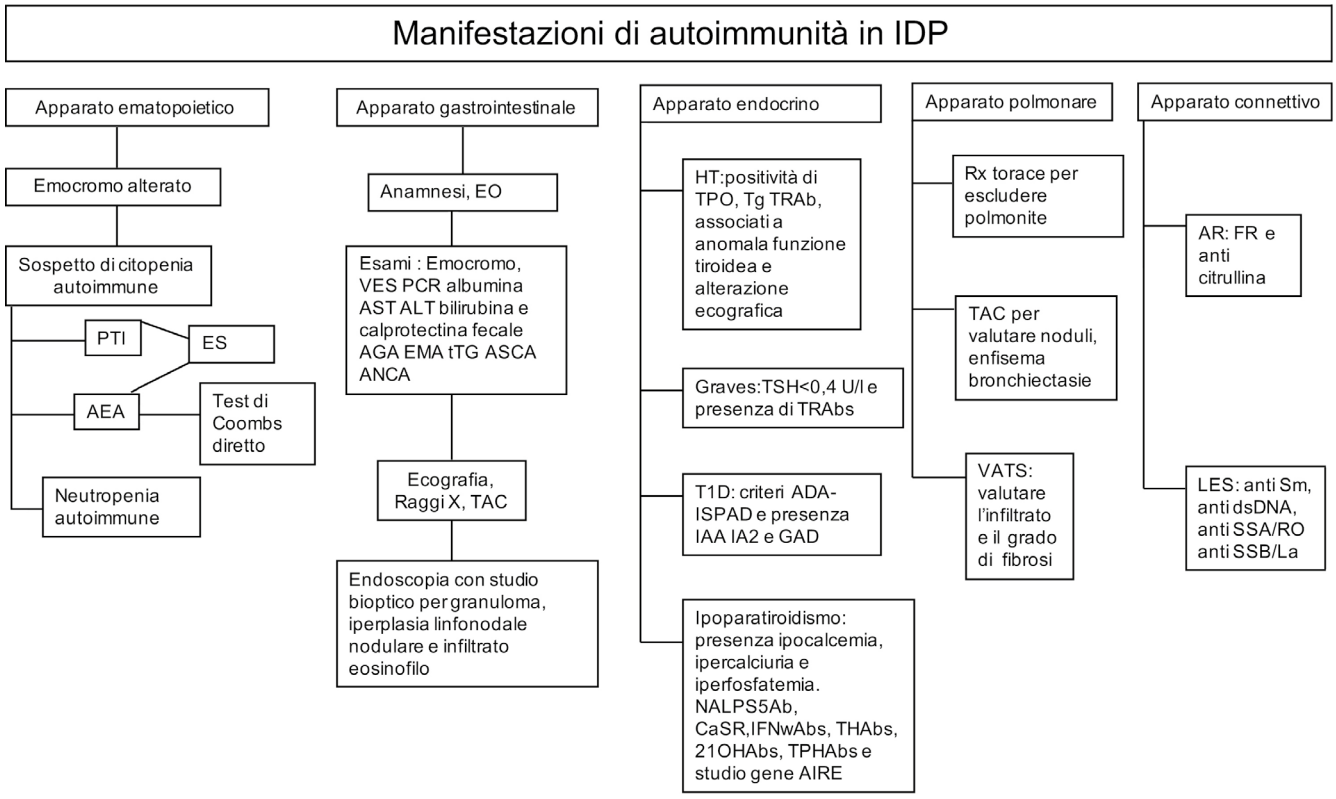
Le cellule che sfuggono ai meccanismi di tolleranza centrale sono controllate dalle Treg. Le Treg si sviluppano nel timo e sopprimono le cellule T effettrici, inibendone la proliferazione, la capacità di produrre citochine proinfiammatorie e fattori di crescita e di esprimere molecole co-stimolatorie. Le cellule Treg sono cellule CD4+ che esprimono CD25 (catena α del recettore dell'IL-2), alti livelli di CD127 (recettore dell'IL-7) e FOXP3 [10]. FOXP3 è un fattore di trascrizione regolato dal *pathway* del *mammalian target of rapamycin (mTOR)/AKT/phosphoinositide 3-kinase*. FOXP3 è anche regolato dalla fosforilazione di STAT5 indotta da IL-2, IL-7, e IL-15 [11]. FOXP3 sopprime l'espressione di geni coinvolti nel ciclo cellulare e nel rilascio di citochine sia nelle cellule regolatorie che nelle cellule effettrici e controlla l'espressione di CD25 e di CTLA-4 sulla superficie delle cellule Treg. CD25 compete con le cellule effettrici per il legame all'IL-2, determinandone l'apoptosi. CTLA-4 è una molecola co-inibitrice che sopprime in maniera estrinseca la proliferazione dei linfociti T e le loro funzioni effettrici competendo con CD28 per il legame alle molecole B7 (CD80 e CD86) [12]. In condizioni di riposo CTLA-4 si trova in vescicole intracitoplasmatiche ed è trasportato sulla superficie cellulare in risposta a uno stimolo. *lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor protein* (LRBA), è una proteina che lega la coda citoplasmatica di CTLA-4 e ne previene la degradazione nei lisosomi. Le mutazioni bialleliche di *LRBA* determinano un fenotipo simile a quello associato all'aploinsufficienza di CTLA-4 [13]. Le cellule Treg esprimono sulla membrana cellulare altre molecole co-inibitrici che includono la proteina *programmed cell death protein 1* (PD-1) e il *T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains* (TIGIT) la cui espressione non è regolata da FOXP3. Altri meccanismi di inibizione includono la secrezione di citochine con funzione inibitrice (IL-10 e TGF-b).

Il ruolo delle cellule effettrici

Resistenza agli stimoli proapoptotici: FAS e FASL sono molecole implicate nell'eliminazione delle cellule infettate da virus e delle cellule tumorali mediata dai linfociti T citotossici. Il sistema FAS/FASL fa parte della via estrinseca dell'apoptosi ed è implicato nell'eliminazione dei linifociti T autoreattivi, mediante un processo noto come morte indotta dalla re-stimolazione (*restimulation induced cell death,* RICD). L'apoptosi mediata da FAS interessa solo le cellule T cronicamente stimolate ed è fondamentale per mantenere la tolleranza al self. L'espressione di FASL è transitoria sui linfociti T attivati. La stimolazione del TCR nei linfociti T attivati determina l'upregolazione e la secrezione di FASL [14] e la traslocazione di FAS nei raft lipidici. L'interazione FAS/FASL determina il reclutamento della proteina adattatrice FADD *(FAS associated death domain)* che a sua volta lega il *death-effector domains* (DEDs) nel prodominio caspase-8/10, trasportandolo all'interno del complesso *death inducing signaling complex* (DISC) [15]. La formazione di tale complesso è necessaria per catalizzare il clivaggio della caspasi 8 che a sua volta determina il clivaggio e l'attivazione della caspasi 3 che culmina nell'apoptosi.

FAS è anche implicato nella tolleranza periferica dei linfociti B attraverso la regolazione della produzione di autoanticorpi e la funzione di presentazione dell'antigene. FAS è espresso sui linfociti B attivati e nei linfociti B dei centri germinativi. L'apoptosi dei linfociti B mediata da FAS è indotta dal FASL prodotto da altre cellule effettrici, tra cui linfociti T. Anche le cellule dendritiche possono essere eliminate mediante l'interazione FAS-FASL e questo può servire a modulare la presentazione dell'antigene alle cellule effettrici. Il ruolo pleiotropico di FAS spiega perché mutazioni che coinvolgono FAS e FASL determinano un'importante suscettibilità alle malattie autoimmuni.

Iperattivazione linfocitaria: Lo studio di pazienti con IDP ha portato all'identificazione di pazienti portatori di difetti monogenici responsabili di attivazione costitutiva dei linfociti T [16]. Il prototipo di tali disordini è rappresentato dalle mutazioni attivanti del gene *PIK3CD*, che codifica per la subunità δ fosfatidilinositolo 4,5 difosfato 3 chinasi (PI3Kδ), selettivamente espressa nei leucociti. PI3Kδ è attivata nei linfociti T a seguito dell'attivazione della molecola costimolatoria CD28 e a sua volta porta alla produzione di fosfatidilinositolo (3,4,5)-trifosfato che è il substrato di Akt. L'attivazione di Akt determina l'attivazione del *mTOR-serine/threonine kinase signaling*, che inibisce l'autofagia e stimola la proliferazione e il differenziamento terminale dei linfociti T. I difetti in geni che codificano per differenti membri della cascata PI3K/AKT/mTOR/S6K o in molecole che interagiscono con questo *pathway* sono associati a IDP con immunodisregolazione, denominate "TOR-opatie immuni" [17].



AGA: anticorpi antigliadina; AEA: anemia emolitica autoimmune; AIRE: *autoimmune regulator*; AITD: tiroidite autoimmune; ALT: alanina aminotransferasi; ANCA: anticorpi anticitoplasma dei neutrofili; ASCA: anticorpi anti*Saccharomyces cerevisiae*; AST: aspartato transaminasi; CaSR: *Calcium-Sensing Receptor*; PCR: proteina C reattiva; EMA: anticorpi antiendomisio; EO: esame obiettivo; ES: sindrome di Evan; VES: velocità di eritrosedimentazione; GAD: anticorpi *antiglutamic acid decarboxylase*; TC: tomografia assiale computerizzata; HT: tiroidite di Hashimoto; IAA: anticorpi anti-insulina; IA2: anticorpi anti*Protein tyrosine phosphatase*; IFNωAbs: autoanticorpi anti-interferon omega; NALP5Ab: NACHT *leucine-rich-repeat protein 5 autoantibodies*; PTI: porpora trombocitopenica immune; TPO: anticorpi antitiroperossidasi; TRAb: *thyroid-stimulating hormone receptor*; tTG: anti-transglutaminasi tissutali; 21-OHAbs: *21-hydroxylase autoantibodies*; FR: fattore reumatoide; AR: artrite reumatoide; LES: Lupus eritematoso sistemico; THAbs: *tyrosine hydroxylase autoantibodies*; TPHAbs: *tryptophan hydroxylase autoantibodies*; VATS: biopsia toracoscopica video-assistita.

FIGURA 1. Approccio alla diagnosi di malattia autoimmune nelle IDP (da Amaya-Uribe et al., 2019 [115], mod.).

Aumento della signature degli interferoni di tipo I

La famiglia degli interferoni include 3 gruppi di interferoni: tipo I, tipo II e tipo III. Il tipo I include l'IFN-α, di cui nell'uomo esistono 13 differenti sottotipi. Gli interferoni di tipo I sono coinvolti nell'immunità innata e acquisita, in risposta alle infezioni virali e nella sorveglianza immunologica ai tumori [18]. La produzione degli interferoni di tipo I è indotta da stimoli differenti identificati dai *pattern recognition receptors* (PRRs) espressi sulla membrana cellulare o negli endosomi delle cellule dell'immunità innata [19].
Gli interferoni di tipo I attivano i recettori α/β degli interferoni (IFNAR, composti da due subunità IFNAR1 e IFNAR2) che sono espressi sulla maggior parte delle cellule nucleate, e inducono la trascrizione dei geni stimolati dall'interferone (ISGs) determinando la signature genica degli interferoni di tipo I attraverso l'attivazione del *pathway JAK/signal transducers and activators of transcription* (STAT) [19]. Molte molecole codificate da ISGs sono implicate nelle risposte antivirali e antitumorali ma possono avere anche un ruolo nell'autoimmunità [20]. Le proteine STAT sono una famiglia di fattori di trascrizione della via del segnale JAK-STAT composta da sette membri dei quali STAT1, STAT3 e STAT5B svolgono un ruolo importante nello sviluppo dell'autoimmunità [21].
Sebbene il meccanismo patogenetico che spiega il ruolo degli interferoni di tipo I nell'autoimmunità non sia a oggi chiaramente definito, in diverse condizioni autoimmuni sono state identificate alterazioni in geni di suscettibilità correlati alla produzione di interferoni di tipo I o al *pathway* di *signaling* degli interferoni di tipo I. Tra questi i geni di suscettibilità al lupus eritematoso sistemico (LES) correlati al *pathway* degli interferoni di tipo I includono *IRF5, IRF7, IRF8, IRAK1, tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3 (TNFAIP3)*, TNFAIP3 *interacting protein 1 (TNIP1), interferon induced with helicase C domain 1 (IFIH1), TYK2, STAT4, protein tyrosine phosphatase non-receptor type*

22 (PTPN22), three prime repair exonuclease 1(TREX1), E26 transformation-specific 1 (ETS1), e ubiquitin-conjugating enzyme E2 L3 (UBE2L3) [22].

Inoltre, le interferonopatie di tipo I sono un gruppo di disordini mendeliani dovuti a differenti difetti genetici, accomunati dall'eccessiva produzione di interferoni di tipo I e con manifestazioni cliniche differenti [23]. Queste includono la sindrome Aicardi-Goutières (AGS), la *Sting-associated vasculopathy with onset in infancy* (SAVI), la *spondyloenchrondro-dysplasia* (SPENCD), la *chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature/proteasome-associated autoinflammatory syndrome 1* (CANDLE/PRAAS), la sindrome da difetto di adenosina deaminasi 2 (DADA2), la sindrome Singleton-Merten, e il difetto di ISG15 [23]. Le interferonopatie di tipo I generalmente esordiscono in età pediatrica e in alcuni casi sono caratterizzate da manifestazioni simil-LES, supportando la correlazione tra LES e alti livelli di IFN-I. Differenti geni implicati nel *pathway* di *signaling* dell'IFN-I possono essere alla base delle interferonopatie tipo I tra cui *TREX1, ribonuclease H2 subunit A (RNASEH2A), RNASEH2B, RNASEH2C*, SAM, e *HD domain-containing deoxynucleoside triphosphate triphosphohydrolase 1 (SAMHD1), adenosine deaminase RNA specific (ADAR1), PSMA3, PSMB4, PMSB10, ADA2* e *IFIH1* [23]. Similmente, pazienti con mutazioni *gain of function* (GOF) di *STAT1* possono sviluppare manifestazioni autoimmuni verosimilmente a causa dell'aumentato *signaling* dell'IFN-α, secondario all'iperattività di STAT1.

Ruolo del complemento nell'autoimmunità

La cascata del complemento è una componente fondamentale del sistema immunitario innato, costituita da proteine che interagiscono tra loro e cooperano con altre componenti del sistema immunitario per eliminare gli agenti patogeni. Le principali funzioni del complemento sono l'opsonizzazione e la rottura dell'integrità delle membrane. La componente C1q regola non solo l'attivazione del complemento attraverso la via classica, ma anche l'eliminazione delle cellule apoptotiche, l'attività di opsonizzazione del C3 e C4 e la chemiotassi [24]. I difetti delle componenti precoci del complemento sono rari e possono associarsi al rischio di sviluppare LES pari al 90, 50, 30, e 70% in associazione rispettivamente ad alterazioni delle componenti C1q, C1r/s, C2, e C4 [22, 25]. Le componenti precoci del complemento insieme alla siero amiloide A e alla proteina C reattiva sono proteine di fase acuta con elevato potenziale di opsonizzazione degli immunocomplessi, cellule apoptotiche e superfici batteriche ricche in carboidrati. I difetti del complemento possono pertanto determinare una ridotta *clearance* degli immunocomplessi e di materiale derivante dalle cellule apoptotiche, aumentando il rischio che autoantigeni nucleari inducano la produzione di INF-α da parte delle cellule dendritiche plasmacitoidi e che si verifichi una rottura della tolleranza da parte di linfociti T e B autoreattivi. Inoltre, le componenti precoci del complemento giocano anche un ruolo cruciale nella selezione negativa di linfociti B autoreattivi, mentre linfociti T e B maturi ricevono segnali di attivazione tramite la stimolazione del recettore 2 del complemento (CD21) [26].

Manifestazioni cliniche immunodisregolatorie in pazienti con IDP

IDP con prevalente componente immunodisregolatoria

Sindrome autoimmune poliendocrina con candidiasi e displasia ectodermica (APECED)

La sindrome APECED è una sindrome trasmessa con modalità autosomica recessiva e causata dal difetto del gene *AIRE*. La diagnosi viene sospettata in pazienti con almeno due delle tre seguenti manifestazioni: candidiasi mucocutanea cronica (CMC), morbo di Addison e ipoparatiroidismo [27]. Oltre alla classica triade, alcuni pazienti con APECED, presentano manifestazioni autoimmuni sistemiche, quali dispalsia ectodermica, e altre patologie endocrine, quali ipogonadismo ipergonadotropo, diabete tipo 1 (T1D), ipotiroidismo e ipopituitarismo. La suscettibilità allo sviluppo di CMC in questi pazienti è spiegata, almeno in parte, dallo sviluppo di autoanticorpi anticitochine. Sono state descritte anche gastrite atrofica cronica, anemia perniciosa ed epatite autoimmune, alopecia e vitiligine, cheratocongiuntivite, asplenia e artrite reumatoide (AR). I sintomi neurologici (polineuropatia e encefalopatia) sono più rari, così come la nefrite interstiziale e la bronchiolite autoimmune [28]. Il fenotipo può essere molto variabile anche nell'ambito della stessa famiglia. Generalmente i sintomi si presentano già nella prima infanzia, anche se alcuni pazienti manifestano la malattia nelle decadi successive. Alcuni polimorfismi di *AIRE* sono associati ad alto rischio di sviluppo di AR [29]. Le indagini di laboratorio mostrano, in alcuni casi, un difetto di cellule Treg associato a una bassa espressione di FOXP3 e alterata attivazione di cellule Treg periferiche, suggerendo che i fenomeni autoimmuni in tali pazienti possono essere legati in parte anche a difetto della tolleranza periferica [30]. La prognosi dipende dalla complessità del fenotipo clinico.

Sindromi IPEX e IPEX-*like*

La sindrome IPEX ha ereditarietà recessiva legata all'X ed è causata da mutazioni del gene *FOXP3*. La sindrome ha spesso esordio precoce caratterizzato dalla triade poliendocrinopatia, enteropatia e dermatite eczematosa. I sintomi gastrointestinali si presentano tipicamente a circa sei mesi di età e spesso richiedono nutrizione parenterale. Nuove manifestazioni cliniche si presentano nel tempo e l'exitus può sopraggiungere a causa di sepsi o meningite soprattutto da *Enterococcus* spp, *Staphylococcus* spp, *Pneumocystis jiroveci*, Candida e da virus come il citomegalovirus e il virus Epstein-Barr. Il T1D, che in genere è a esordio precoce/neonatale e la tiroidite autoimmune sono le manifestazioni autoimmuni endocrine più frequenti. In alcuni casi, la distruzione del pancreas può verificarsi in assenza di autoanticorpi rilevabili. Alcuni pazienti IPEX con T1D possono presentare altre condizioni associate incluso ipotiroidismo, AEA, PTI, eczema [31]. Caratteristico è l'aumento dei livelli sierici sia delle IgA che delle IgE totali.

TABELLA I. Principali manifestazioni autoimmuni delle IDP (da Walter JE et al., 2016 [41] e Amaya-Uribe et al., 2019 [115], mod.)

IDP	Difetto genetico	Ataxia- telangiectasia	STAT def	ORAI1 def	Hyper-IgE	HIGM	XLP	Deficit del complemento	APECED	ALPS	IPEX	LRBA and CTLA4 def	CVID	WAS	pDGS	CGD	sIgAD	XLA	OS	STIM1 def
	STIM1																--			
	RAG1, RAG2																			
	BTK																			
	gp91phox, p22phox, p47phox, p67phox, p40phox																			
	Chr 22q11 deletion																			
	WASp																			
	TACI, BAFF-R, MSH5																			
	LRBA CTLA4																			
	FOXP3																			
	FAS, FAS ligand, caspase 8 and 10, MAGT1, STAT3, and TNFAIP3																			
	AIRE																			
	C1q, C1r, C1s, C4, C2																			
	SH2D1A, XIAP																			
	CD40 L/CD40, UNG, NEMO, IkBα																			
	STAT3, DOCK8, TYK2																			
	ORAI1																			
	STAT1, STAT3, STAT5B																			
	ATM																			
CA		+	+	+	+	+							+	+	+	+	+	+	+	+
Tiroidite autoimmune		+	+						+				+	+	+	+	+		+	
Enteropatia-MICI		+				+		+					+	+	+	+	+	+	+	
Artrite		+				+		+	+	+			+	+	+	+		+		
LES						+		+		+			+			+	+			
Epatite									+				+							
T1D									+		+	+		+		+				
Celiachia																+	+			
Malattia di Sjögren													+				+			
Vitiligine									+				+	+						
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi																+				
Colangite biliare						+			+				+							
Psoriasi			+					+												
Ipoparatiroidismo									+											
Dermatomiosite						+		+												
Lupus discoide																				
Pemfigo						+														
Sclerosi multipla	+																			
Alopecia									+				+							
Uveite													+							
Vasculite								+					+	+						
Porpora Henoch-Schönlein														+						

IDP: Immunodeficienze primitive; OS: sindrome Omenn; XLA: agammaglobulinemia legata al cromosoma X; sIgAD: difetto selettivo di IgA; CGD: malattia granulomatosa cronica; pDGS: sindrome di DiGeorge parziale; WAS: sindrome di Wiskott-Aldrich; CVID: immunodeficienza comune variabile; LRBA def: difetto di LRBA; ALPS: sindrome autoimmune linfoproliferativa; APECED: sindrome autoimmune poliendocrina con candidiasi e displasia ectodermica; XLP: malattia linfoproliferativa legata al cromosoma X; HIGM: sindrome da iper-IgM; Hyper-IgE sdr: sindrome da iper-IgE; ORAI1 def: difetto di ORAI1; STAT def: difetto di STAT; STIM1 def: difetto di STIM1; CA: citopenia autoimmune; MICI: malattia infiammatoria cronica intestinale; LES: lupus eritematoso sistemico; T1D: diabete tipo 1.

Il deficit di CD25 (*IL2RA*) presenta un quadro clinico simile alla sindrome IPEX con manifestazioni autoimmuni incluso T1D, pemfigoide bolloso, CA e tiroidite autoimmune e una maggiore suscettibilità alle infezioni, linfoadenopatia ed epatosplenomegalia. Altri geni implicati in quadri IPEX-*like* includono *STAT5b*, *STAT1* e *ITCH* (v. anche oltre) [32,33].

Autoimmunità nelle alterazioni del *pathway* JAK-STAT

Il deficit di ***STAT1*** è descritto sia in forma autosomica dominante che coinvolge la via del segnale dell'IFN-γ e presenta una elevata suscettibilità a infezioni da micobatteri, sia in forma autosomica recessiva che coinvolge la via del segnale degli interferoni tipo I e II con elevata suscettibilità a infezioni sia virali che da micobatteri [34]. Le mutazioni-GOF di *STAT1* hanno ereditarietà autosomica dominante e si presentano con immunodeficienza e disregolazione immune [35]. L'immunodeficienza si caratterizza prevalentemente per la suscettibilità a sviluppare CMC oltre che infezioni ricorrenti da batteri, herpes virus, funghi e micoplasma. Tra le manifestazioni autoimmuni sono descritte tiroidite autoimmune che può essere uno dei primi sintomi isolati, AEA, PTI, T1D, enteropatia ed epatite autoimmuni [35,36].
STAT3 è un mediatore cruciale nello sviluppo dell'infiammazione cronica in quanto regola l'espressione di citochine infiammatorie quali IL-6, IL-5 e TNF-α. Le mutazioni GOF di *STAT3* si presentano con un quadro caratterizzato prevalentemente da manifestazioni immunodisregolatorie che includono linfadenopatia, splenomegalia, polmonite interstiziale, infezioni ricorrenti, bassa statura ed enteropatia a esordio precoce [37]. Tra le manifestazioni autoimmuni sono descritte anche T1D a esordio neonatale, CA, ipotiroidismo e AR. Altre caratteristiche della GOF di STAT3 sono eczema, anomalie dentali e ritardo puberale. Dal punto di vista immunologico, è presente una riduzione del numero dei linfociti T e del subset TH17 con conseguente riduzione della produzione di IL-17, che spiega la suscettibiltà elevata alle infezioni micotiche, deficit di cellule NK e cellule dendritiche, nonché una alterazione della maturazione dei linfociti B con ipogammaglobulinemia [38].
Mutazioni di *STAT5B* determinano ritardo di crescita, polmonite interstiziale linfocitica e suscettibilità allo sviluppo di gravi infezioni da virus della varicella-zoster. La patologia interstiziale polmonare è l'espressione più comune seguita dal ritardo di crescita, malattie polmonari croniche, allergie e manifestazioni autoimmuni tra cui artrite idiopatica giovanile (AIG), PTI e tiroidite autoimmune. Nei pazienti con deficit di STAT5B sono state riscontrate alterazioni delle cellule Treg [39].

Aploinsufficienza di CTLA-4

Le mutazioni del gene *CTLA4* possono determinare un fenotipo clinico variabile da forme gravi fino a quadri asintomatici [40]. Le manifestazioni principali sono ipogammaglobulinemia, infezioni ricorrenti, autoimmunità e linfoproliferazione, con splenomegalia, linfadenopatia e talora infiltrazione linfocitaria di organi bersaglio inclusi cervello, polmoni e intestino [40]. In genere esordisce in età pediatrica o durante l'adolescenza con CA, tipicamente PTI (32%) e AEA (14-36%), spesso associate a splenomegalia [41]. In un gruppo di pazienti adulti con deficit di CTLA-4 è stata osservata una ipoplasia progressiva del midollo osseo e anemia aplastica, secondaria a infiltrazione T cellulare. Polimorfismi di *CTLA-4* sono associati allo sviluppo di tiroidite di Hashimoto, colangite primaria, T1D e LES [42]. Dal punto di vista laboratoristico, tali pazienti presentano ipogammaglobulinemia, alterata risposta alle vaccinazioni, linfopenia CD4, alterata maturazione dei linfociti B e ridotti livelli di cellule Treg [43].

Difetto di LRBA

Il deficit di LRBA si presenta con manifestazioni cliniche analoghe a quelle del deficit di CTLA-4, quali infezioni ricorrenti, ipogammaglobulinemia e manifestazioni autoimmuni, tipicamente PTI, AEA o neutropenia autoimmune (AN) [44]. Altre manifestazioni includono malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI), T1D, AR, LES e poliartrite. In alcuni casi le manifestazioni all'esordio non sono associate a immunodeficienza. Dal punto di vista immunologico, tali pazienti presentano un difetto nel compartimento B cellulare, ipogammaglobulinemia, una aumentata proporzione di cellule doppie negative e alterata funzione delle cellule Treg. Inoltre, pazienti con difetto di LRBA e MICI presentano un aumento delle cellule B $CD21^{low}$ [44-46].

Sindrome autoimmune linfoproliferativa

La sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS), include un gruppo eterogeneo di disordini genetici rari con esordio intorno alla prima decade di vita ed eredità autosomica dominante [47]. Nella maggioranza dei pazienti, la malattia ALPS è dovuta a una mutazione del gene *TNFRSF6* che codifica per il recettore di morte cellulare FS-7 associato all'antigene di superficie (FAS) espresso sulla superficie di linfociti attivati. Generalmente, le mutazioni di *FAS, FASLG*, e delle molecole di segnale *FADD* causano alterazioni dell'apoptosi cellulare, con conseguente fenotipo clinico ALPS tipico, mentre mutazioni somatiche dei geni *NRAS* e *KRAS* coinvolti nella via intrinseca sono state riscontrate in forme ALPS-*like*, anche note come malattie linfoproliferative autoimmuni associate a RAS (RALD).
Entrambe le forme si presentano con manifestazioni associate alla linfoproliferazione incluse linfoadenopatia, epatomegalia da lieve a moderata, splenomegalia generalmente moderata che persiste per tutta la vita [48], ipergammaglobulinemia e manifestazioni autoimmuni, che includono CA generalmente multilineare, spesso refrattaria ai trattamenti convenzionali [49]. I pazienti con ALPS hanno un alto rischio di sviluppare tumori maligni, principalmente linfomi a cellule B. I pazienti con difetto genetico della via estrinseca, spesso hanno un elevato numero di cellule T doppio negative ($TCRab^{+}CD4^{-}CD8^{-}$) e aumentati livelli di vitamina B12, IL-10 e FASLG solubile [50]. I pazienti con difetto della via intrinseca spesso presentano monocitosi e una aumentata tendenza a sviluppare leucemia con caratteristiche che ricordano la leucemia giovanile mielomonocitica. In pazienti con LES possono essere identificati polimorfismi dei geni FAS e FASL. L'utilizzo delle analisi genomiche di nuova generazione (WES e WGS) ha consentito di identificare mutazioni dei geni *CTLA4, LRBA,* e *PIK3CD* in pazienti con quadro clinico ALPS-*like* [51].

Sindromi linfoproliferative legate al cromosoma X

La sindrome linfoproliferativa X-linked tipo 1 (XLP1) o malattia di

TABELLA II. Terapia delle manifestazioni autoimmuni nelle IDP (da Walter et al, 2019 [91] e Azizi et al., 2017 [92], mod.).

Categoria	Malattia	Terapia di scelta
Manifestazioni ematologiche	AEA, PTI, AN	Steroidi, IGEV, immunosoppressori (AZA, MMF, CY, MTX, CSA), terapie target (sirolimus, rituximab, tocilizumab, alemtuzumab, abatacept, jak inibitori), splenectomia, TCSE
Manifestazioni reumatiche	AR, AIG, LES, SS, DM	DMARDs, immunosoppressori (CY, AZA, MMF), terapie target (etanercept, adalimumab, infliximab, abatacept, rituximab, belimumab)
Manifestazioni gastrointestinali	Malattia di Crohn, colite ulcerosa, enteropatia	Steroidi sistemici, budesonide, DMARDs, antibiotici orali, immunosoppressori (AZA, CSA, 6-MP), terapie target (inibitori della calcineurina, infliximab, adalimumab, etanercept, sirolimus, abatacept, tocilizumab)
Manifestazioni cutanee	Eczema, psoriasi, vitiligine, alopecia	Creme emollienti, steroidi topici, altri immunosoppressori topici
Manifestazioni polmonari	GLILD	Steroidi, immunosoppressori (AZA, CY, MMF, CSA, MTX, tacrolimus), IGEV, idrossiclorochina, terapie target (rituximab, abatacept, agenti antiTNF, sirolimus)

AEA: anemia emolitica autoimmune; PTI: porpora trombocitopenica autoimmune; AN: neutropenia autoimmune; IGEV: immunoglobuline endovena; AZA: azatioprina; MMF: micofenolato mofetile; CY: ciclofosfamide; MTX: metotrexato; CSA: ciclosporina; TCSE: trapianto di cellule staminali ematopoietiche; AR: artrite reumatoide; AIG: artrite idiopatica giovanile; LES: lupus eritematoso sistemico; SS: sindrome di Sjögren; DM: dermatomiosite; DMARDs: farmaci antireumatici modificanti la malattia; GLILD: granulomatosi linfocitica interstiziale polmonare.

Duncan, è causata da mutazioni nel gene *SH2D1A*, che codifica per una proteina chiamata SAP coinvolta nella stimolazione bidirezionale dei linfociti T e B, nella produzione di immunoglobuline e nella modifica delle vie di segnale dei linfociti T, B e NK [52]. In assenza della proteina SAP, il segnale TCR è insufficiente per garantire l'espressione di molecole pro-apoptotiche FASL e BIM con conseguente sviluppo di manifestazioni cliniche di linfoproliferazione. Similmente, mutazioni del gene *XIAP* sono associate a sindrome XLP tipo 2 (XLP2). La mancanza di espressione di XIAP è associata a un aumento di apoptosi nei linfociti. I pazienti con XLP1 e 2 presentano manifestazioni tra cui la linfoistiocitosi emofagocitica (HLH) che è la presentazione più frequente e letale. Altre manifestazioni descritte includono anemia aplastica, vasculite, gastrite cronica, MICI e lesioni cutanee [52]. I pazienti con XLP-2 possono presentare una forma di colite emorragica talora letale. L'analisi istologica della mucosa intestinale in questi casi mostra un processo infiammatorio con accumulo di cellule T attivate e a volte eosinofili come nelle MICI. Un'importante differenza tra i due gruppi di pazienti, è che i pazienti con XLP-1 a differenza di quelli con XLP-2 sono a rischio di sviluppare linfoma. I pazienti con XLP-2 possono presentare inoltre ipogammaglobulinemia, splenomegalia e citopenia. La conoscenza delle differenze cliniche nelle due forme è importante ai fini diagnostici e terapeutici [53].

Difetto di adenosina deaminasi 2 (ADA2)

Il deficit di adenosina deaminasi 2 (ADA2) è un disordine autoinfiammatorio con ampia variabilità fenotipica [54] ed eredità autosomica recessiva, causato da una mutazione della regione 1 del gene della sindrome dell'occhio da gatto (*CECR1*). Le caratteristiche cliniche includono malattia infiammatoria cutanea, episodi febbrili, anemia aplastica, splenomegalia, infarti in età precoce e PTI.

Autoimmunità nelle immunodeficienze combinate

Sindrome di Omenn (OS) e immunodeficienza combinata (CID)

Le immunodeficienze gravi combinate (SCID) sono disordini congeniti del sistema immunitario caratterizzati da grave linfopenia T associata o meno a difetto di sviluppo dei linfociti B e delle cellule NK. Il quadro clinico è tipicamente dominato da gravi infezioni polmonari, diarrea cronica, ritardo di crescita e altre manifestazioni infettive gravi che si sviluppano nei primi mesi di vita. Mutazioni ipomorfiche in geni responsabili di SCID possono associarsi a condizioni in cui le manifestazioni immunodisregolatorie possono dominare il quadro clinico. Le manifestazioni immunodisregolatorie sono più frequenti nei quadri caratterizzati da mutazioni ipomorfiche con una funzione residua del gene. Tra queste la OS è generalmente associata a mutazioni ipomorfiche nei geni *RAG1* e *RAG2*. Essa può essere osservata anche in pazienti con mutazione in geni quali *RMRP*, *ADA*, *IL2RG*, *IL7RA*, *DCLRE1C, CHD7, ARTEMIS* e *LIG4* [55]. La OS esordisce nel primo anno di vita con eritrodermia, infezioni ricorrenti, epatosplenomegalia, diarrea cronica, alopecia e ritardo della crescita. L'eritrodermia generalizzata può causare alopecia e perdita delle ciglia e delle sopracciglia mentre la perdita di proteine può esitare in un edema generalizzato e in disturbi metabolici. Tra le manifestazioni autoimmuni associate al difetto dei geni *RAG1* e *RAG2* sono descritte anche la tiroidite di Hashimoto, la MICI e la CA multilineare [56]. La diagnosi di OS può essere complicata poiché il numero dei linfociti può essere normale o aumentato, a differenza di quanto si osserva nella SCID tipica. La diagnosi si basa oltre che sui parametri clinici sul riscontro di una espansione anomala di uno o più cloni di linfociti T nel sangue periferico e nelle biopsie tissutali e cutanee.

Nelle forme associate a difetto dei geni *RAG1* e *RAG2* i linfociti B sono caratteristicamente assenti, analogamente alle immunoglobuline, a eccezione delle IgE, che invece sono spesso aumentate, ed è presente eosinofilia. In assenza di trattamento, la prognosi è sfavorevole e la malattia è fatale.
In oltre il 50% dei casi di LoCID e P-CID sono presenti manifestazioni immunodisregolatorie, che compaiono generalmente nel primo anno dalla diagnosi e spesso dominano il quadro clinico. Anche se la CA rappresenta la manifestazione clinica autoimmunitaria più frequente all'esordio delle P-CID, tali pazienti possono sviluppare successivamente altre forme di immunodisregolazione che includono l'enteropatia autoimmune, la malattia interstiziale polmonare con o senza granuloma, artrite, alopecia e manifestazioni neurologiche immunomediate [57]. La diagnosi nelle P-CID può essere ritardata anche perché questi pazienti possono sfuggire agli screening neonatali e/o alle prime valutazioni cliniche, data la presenza di livelli talora solo lievemente ridotti di linfociti T.

Sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS)

La sindrome di Wiskott-Aldrich (WAS) è una malattia recessiva legata al cromosoma X caratterizzata dalla triade clinica di immunodeficienza, trombocitopenia ed eczema. È inoltre descritta un'aumentata incidenza di patologie autoimmuni e di tumori maligni. LA WAS è dovuta a mutazioni emizigoti nel gene WAS che codifica per una proteina, espressa esclusivamente nelle cellule ematopoietiche, con ruolo nella riorganizzazione dell'actina del citoscheletro, nella trasduzione del segnale e nell'apoptosi [58]. Le manifestazioni cliniche variano dal fenotipo lieve, dovuto a mutazioni attivanti nel gene *WAS*, caratterizzato da trombocitopenia legata al cromosoma X (XLT) con piastrine normali e basso rischio di malattie autoimmuni al fenotipo grave con comparsa di petecchie ed emorragie pericolose per la vita, piastrine piccole, immunodeficienza, eczema già presente in epoca neonatale. In questi casi il rischio di sviluppare tumori (principalmente linfomi a cellule B) e manifestazioni autoimmuni è considerevole. Episodi di sanguinamento che si verificano nella maggior parte dei pazienti, possono portare *ad exitus* nel 4-10% dei casi. Manifestazioni autoimmuni sono descritte in oltre il 40% dei casi e il 25% dei pazienti con WAS presenta fino a cinque malattie autoimmuni contemporaneamente, notevolmente diverse da quelle che interessano la popolazione generale. Uno studio recente ha evidenziato la presenza di AEA nel 14% di casi, vasculite nel 13% dei casi, malattia renale nel 12%, artrite nel 10% e porpora di Henoch-Schönlein nel 5% dei casi [59]. Sono state, inoltre, descritte MICI, PTI e AN. Inoltre, l'AEA non solo rappresenta la malattia autoimmune più comune nei pazienti con WAS, ma correla con una prognosi sfavorevole rappresentando la principale indicazione al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) in questi soggetti. Il TCSE insieme alla terapia genica sono gli unici trattamenti a oggi disponibili. Il TCSE ha portato a un aumento sostanziale dell'aspettativa di vita per questi pazienti, mentre la terapia genica è un trattamento alternativo, potenzialmente curativo, ancora in fase di studio. Ozsahin et al. [60] hanno tuttavia osservato che il 20% dei pazienti con WAS sviluppa autoimmunità dopo TCSE suggerendo la necessità di ottimizzare il condizionamento, il numero di cellule staminali e la scelta del donatore.

Atassia teleangectasia

L'atassia-teleangectasia è una rara sindrome a trasmissione autosomica recessiva con fenotipo clinico variabile che si caratterizza prevalentemente per progressiva atassia cerebellare, teleangectasie oculo-cutanee, infezioni ricorrenti e un variabile grado di immunodeficit cellulare e umorale nonché sensibilità alle radiazioni ionizzanti. La sindrome è causata da mutazioni nel gene che codifica la proteina *ataxia-telangiectasia-mutated* (ATM) coinvolta nella regolazione del ciclo cellulare e nel riparo delle rotture del DNA a doppio filamento. L'atassia cerebellare è generalmente il primo sintomo che si manifesta intorno ai 15 mesi di vita quando il bambino inizia a deambulare. Altro segno suggestivo della sindrome è la comparsa di teleangectasie della congiuntiva bulbare e della cute già nella prima infanzia. Le infezioni sinu-polmonari ricorrenti, prevalentemente da batteri capsulati, sono descritte nel 60% dei pazienti e dovuti a ipogammaglobulinemia (nello specifico, riduzione di IgA e di IgE), inadeguata risposta anticorpale specifica agli antigeni polisaccaridici e riduzione dei linfociti T CD3+CD4+ con ridotta risposta ai mitogeni. Nel 10% dei casi è presente iper-IgM. Il progressivo deficit neurologico causa stagnazione delle secrezioni nell'albero bronchiale e favorisce fenomeni *ab ingestis* contribuendo al peggioramento delle infezioni respiratorie. Sono infine descritte anomalie endocrine inclusa la disgenesia gonadica, l'atrofia testicolare e il T1D. I pazienti con atassia teleangectasia possono infine presentare un'aumentata incidenza di manifestazioni autoimmuni che comprendono soprattutto PTI, vitiligine, artrite, colite e sclerosi multipla. I pazienti con atassia teleangectasia presentano anche aumentata suscettibilità alle radiazioni ionizzanti e ai tumori. L'incidenza di neoplasie linfo-reticolari e altre neoplasie maligne in particolare leucemia, linfoma, tumori cerebrali e cancro gastrico è alta e l'esposizione a raggi X in questi soggetti va pertanto limitata a situazioni di assoluta necessità, per la loro incapacità di riparare i danni del DNA. Nel sospetto diagnostico è indicato il dosaggio dell'alfa-fetoproteina; il riscontro di valori elevati suggerisce ulteriori approfondimenti diagnostici e l'analisi molecolare della mutazione sul gene *ATM* [61].

Difetto di ORAI/STIM

ORAI 1 e STIM sono due proteine essenziali dei canali del Calcio (CRAC). Il calcio intracellulare agisce come un secondo messaggero nella regolazione dell'espressione e della trascrizione genica, nel differenziamento cellulare e nella secrezione di citochine. ORAI1 e STIM sono essenziali per la trasmissione del segnale indotto da FcγR nei macrofagi. *ORAI1* si trova in quasi tutti gli organi del corpo ma è espresso prevalentemente negli organi linfoidi primari e secondari, mentre *STIM1* è espresso principalmente nei linfociti, nei muscoli scheletrici e cardiaci, nel cervello e nel pancreas. I pazienti affetti da mutazioni di *ORAI1* e *STIM1* sono sintomatici già dalla prima infanzia e presentano infezioni ricorrenti e gravi causate da virus, batteri, polmoniti da micobatteri e miceti, meningite e sepsi oltre a displasia ectodermica con difetti delle ghiandole sudoripare e salivari e miopatia congenita. Le manifestazioni autoimmuni includono principalmente AEA e PTI [62]. Da un punto di vista immunologico, si riscontra un numero normale di cellule T, B e NK in quanto il difetto genetico non altera lo sviluppo dei linfociti T ma la loro attivazione. Le cellule Treg

sono numericamente ridotte e insieme al difetto nella selezione negativa delle cellule T autoreattive, tale alterazione contribuisce all'insorgenza di manifestazioni autoimmuni [62].

Sindrome di DiGeorge (DGS)

La sindrome di DiGeorge (DGS) conosciuta anche come sindrome velo-cardio-faciale è la più comune sindrome da microdelezione nell'uomo, caratterizzata dalla triade di ipoplasia timica, ipoparatiroidismo e cardiopatia congenita. Nel 95% dei casi la sindrome è causata dalla delezione del cromosoma 22 (22q11.2), e in questi casi prende il nome di sindrome da delezione del cromosoma 22q11.2 (22q11DS), con ereditarietà autosomica dominante. La regione 22q11.2 coinvolge geni necessari per lo sviluppo della terza e quarta tasca branchiale, che sono responsabili insieme ad altri fattori della formazione del timo [63]. Altri elementi caratteristici della sindrome sono la presenza di una facies tipica, difetti cardiaci congeniti (ad es. arco aortico interrotto, difetto del setto ventricolare, tetralogia di Fallot e altre), la palatoschisi e l'ipocalcemia a esordio precoce. Possono essere presenti anche suscettibilità alle infezioni virali e batteriche del tratto respiratorio superiore e inferiore, ritardo nello sviluppo del linguaggio, disturbi comportamentali, convulsioni e schizofrenia nella vita adulta [64]. Il fenotipo clinico è estremamente variabile anche tra soggetti provenienti dalla stessa famiglia. Il difetto dello sviluppo del timo in questi pazienti può determinare alterazioni di grado variabile del compartimento T cellulare. Nella maggior parte dei casi tali cellule sono normali sia in numero che funzione. Nel 30% dei casi è presente linfopenia [65], mentre nello 0,5% dei casi i linfociti T sono completamente assenti con un fenotipo SCID-*like*. La suscettibilità e la gravità delle infezioni variano in base al grado di immunodeficienza T cellulare presente anche se nelle forme con DGS parziale o integrità del sistema immune la predisposizione a infezioni ricorrenti è correlata alla presenza di malformazioni anatomiche [8]. La DGS è associata anche a una maggiore incidenza di fenomeni autoimmuni e disregolazione immunitaria con prevalenza del 10% di autoimmunità nei pazienti con DGS parziale [66]. Le manifestazioni autoimmuni sono anch'esse variabili da soggetto a soggetto e includono prevalentemente ipotiroidismo, citopenia e artrite. Montin et al. hanno recentemente descritto un'alta frequenza di citopenie autoimmuni nell'ambito del Registro Nazionale Italiano Del22. Altre manifestazioni di autoimmunità includono anemia perniciosa, gastrite atrofica, artrite psoriasica, AIG, artrite monoarticolare ANA positiva, vitiligine e T1D. Sebbene la DGS venga solitamente diagnosticata nella prima infanzia, in rari casi l'autoimmunità può precedere l'inizio dell'immunodeficienza. In pazienti con DGS che sviluppano AIG sono stati riscontrati alleli HLA ad alto rischio associati all'AIG quali HLA-DQ6, HLA-DPB1 * 0301, HLADRB1 * 0801, HLA-DQB1 * 0402, HLA-DQ6, DPB1 * 0301. Questi dati suggeriscono che altri fattori genetici oltre alla delezione 22q11.2 possono influenzare lo sviluppo di fenotipi autoimmuni nella sindrome.

Autoimmunità nei difetti dell'immunità umorale

Difetti del *pathway* del NFkB

I fattori di trascrizione della famiglia NFkB sono implicati nella regolazione di molteplici processi biologici. La via non canonica di NfkB2 è attivata dai recettori ICOS, TACI, BAFF-R e BCMA [67], mentre la via canonica di NFkB1 coinvolge altri recettori, tra cui il complesso BCR /co-recettore, TCR e TLR [68]. Il *pathway* del NFkB gioca un ruolo chiave nei processi di maturazione, sopravvivenza, differenziazione, *class switching* e tolleranza delle cellule B verso gli antigeni self. I pazienti con deficit di NFkB2 presentano, nella prima infanzia, un fenotipo immunodeficienza comune variabile (CVID)-*like* con infezioni respiratorie ricorrenti seguito dallo sviluppo di deficit ipofisari in più del 50% dei pazienti. Alcuni pazienti presentano manifestazioni autoimmuni che coinvolgono principalmente cute, capelli e/o unghie e CA quale PTI, anche se più raramente rispetto alla CVID [69]. I pazienti con mutazione di NFkB2 dal punto di vista immunologico presentano ipogammaglobulinemia, riduzione del numero delle cellule B, T e NK che tuttavia hanno normale funzione [67,69].
Recentemente, in 157 pazienti affetti da mutazione di *NfkB1*, sono state identificate 56 diverse varianti di tale gene [70]. Dal punto di vista clinico questi pazienti presentano infezioni ricorrenti del tratto respiratorio e gastrointestinale, manifestazioni di linfoproliferazione (splenomegalia, linfoadenopatia e epatomegalia), tumori e manifestazioni autoimmuni (CA, enteropatia, manifestazioni cutanee, artriti, tiroiditi, vasculiti, epatiti, anemia perniciosa, T1D e malattia di Addison). Dal punto di vista immunologico, presentano ipogammaglobulinemia, ridotta risposta alle vaccinazioni e bassi valori di cellule B *switched memory*. Nei pazienti con autoimmunità è segnalata una espansione di cellule B $CD21^{low}$ [70].

Agammaglobulinemia legata al cromosoma X (XLA)

L'agammaglobulinemia legata al cromosoma X (XLA) o sindrome di Bruton è una IDP, prototipo dei difetti dell'immunità umorale causata da mutazioni del gene che codifica per la tirosina chinasi di Bruton (BTK) localizzato sul cromosoma X che ha un ruolo sia nella maturazione dei linfociti B (con conseguente assente produzione anticorpale) che nella trasduzione del segnale dei *toll-like receptors* (TLR). I pazienti con XLA sono pertanto di sesso maschile e presentano infezioni ricorrenti da parte di batteri capsulati come polmonite, otite, sinusite, congiuntivite e diarrea cronica. In alcuni casi le infezioni possono essere gravi e pericolose per la vita. Per quanto riguarda le manifestazioni autoimmuni circa il 10% dei pazienti con XLA sviluppa MICI [71]. Inoltre, sono stati riportati casi di AEA e AIG in pazienti affetti da XLA. Recenti studi condotti su modelli murini hanno suggerito che mutazioni in BTK delle cellule B possono causare alterazioni del *signaling* intracellulare di queste cellule responsabili di una maggiore maturazione e sopravvivenza di cellule B autoreattive e conseguente produzione di autoanticorpi [72].

Sindrome da IperIgM

La sindrome da iperIgM è caratterizzata da elevati livelli di IgM e bassi livelli di tutte le altre immunoglobuline (IgA, IgG e IgE). La trasmissione legata al cromosoma X interessa circa il 70% dei casi e le mutazioni a carico del gene codificante per il CD40 ligando (CD40L) sono la maggior parte. I soggetti affetti presentano infezioni batteriche, virali e fungine del tratto respiratorio, ma anche disordini gastrointestinali con possibile malassorbi-

mento. Le manifestazioni autoimmuni nei pazienti affetti sembrerebbero dovute ad alterata tolleranza periferica a causa di aumento delle cellule B reattive e diminuzione delle cellule Treg la cui selezione è regolata da un corretto legame CD40-CD40L. Nei soggetti affetti da IperIgM sono stati infatti descritti casi di MICI, colangite sclerosante primitiva, AN e artrite. La AN può talora essere la manifestazione clinica di presentazione [73].

Difetto selettivo di IgA (SIgAD)

Il deficit selettivo di IgA (SIgAD) è la più frequente IDP e rappresenta anche il difetto congenito dell'immunità più frequentemente associato allo sviluppo di manifestazioni autoimmuni, che sono presenti in circa il 36% dei soggetti affetti. La diagnosi di SIgAD viene posta in presenza di livelli di IgA inferiori a 0,07 g/L non associati a deficit di IgG totali in pazienti di età superiore a 4 anni di vita. Il quadro clinico è caratterizzato da infezioni ricorrenti e un alto rischio di manifestare allergie e malattie autoimmuni. La malattia celiaca è stata tra i primi disordini autoimmuni descritti in associazione a SIgAD grazie al fatto che il dosaggio delle IgA viene eseguito nell'iter diagnostico della celiachia. Anche casi di ES, MICI, LES, sindrome di Sjögren e tiroidite autoimmune sono stati descritti in associazione a SIgAD. Alcuni aplotipi HLA conferiscono il rischio sia di SIgAD che di autoimmunità, con cluster familiari descritti, indicando che la genetica gioca un ruolo fondamentale nei meccanismi patogenetici di entrambe le condizioni [74].

Autoimmunità nei difetti dell'immunità innata

Difetti della cascata del complemento

I deficit del sistema del complemento sono classicamente associati a infezioni gravi come sepsi pneumococcica o meningococcica, meningite e artrite, tuttavia, è descritta l'associazione tra deficit del complemento e altre manifestazioni non infettive quali l'angioedema ereditario cutaneo (HAE) e il LES. Infatti, nel 93% dei pazienti con LES è stato riscontrato un deficit della componente C1q, e in una percentuale inferiore di pazienti con LES sono stati identificati deficit di C4 e C2 [75,76]. In un altro studio su pazienti con AIG, LES, AR e malattie miste del tessuto connettivo è stato evidenziato un deficit parziale di C4 [77]. Pertanto, i deficit della via del complemento contribuiscono ai processi infiammatori e aumentano il rischio di autoimmunità a causa di una rottura nella tolleranza verso il self e alterata selezione negativa di cloni B e T autoreattivi [26].

Autoimmunità in altri disordini specifici dell'immunità

Sindrome da IperIgE

La sindrome da iperIgE, è una IDP associata a mutazione in differenti geni. La forma classica, a trasmissione autosomica dominante, è dovuta a mutazioni in eterozigosi del gene *STAT3* che si associa a deficit di IL-6 e IL-10 e alterata differenziazione delle cellule Th17. Dal punto di vista clinico i pazienti presentano infezioni cutanee recidivanti da stafilococco con frequente sviluppo di ascessi, frequenti episodi di polmonite e pneumatoceli, eczema cutaneo, anomalie dentarie e livelli elevati di IgE sieriche [78]. La forma autosomica recessiva caratterizzata da maggiore predisposizione alle infezioni virali della pelle e a eczema grave, è causata da mutazioni in geni differenti, uno dei quali è tirosin chinasi 2 (*TYK2*), coinvolto nella via di segnalazione JAK-STAT [79]. Un altro gene responsabile di sindrome da iper-IgE a trasmissione autosomica recessiva è *DOCK8*, la cui mutazione determina un fenotipo clinico caratterizzato da gravi infezioni virali della pelle oltre a un elevato rischio di sviluppare tumori. I pazienti con sindrome da Iper-IgE possono presentare manifestazioni autoimmuni che includono vasculiti, AR, PTI, LES e pemfigoide bolloso [80]. In rari casi le manifestazioni di autoimmunità precedono la sindrome da IperIgE. Evidenze dalla letteratura suggeriscono che la disfunzione dei TH17 presente nella malattia gioca un ruolo fondamentale nello sviluppo dell'autoimmunità [81], sebbene i meccanismi alla base dello sviluppo di manifestazioni autoimmuni in questa condizione non siano stati ancora completamente definiti.

Malattia granulomatosa cronica

La malattia granulomatosa cronica (CGD) è una IDP causata da mutazioni della NADPH ossidasi e caratterizzata da deficit della fagocitosi con conseguente predisposizione a infezioni da germi catalasi-positivi. Nel 70% dei casi, la CGD è dovuta a mutazioni del gene *CYBB* e si trasmette con modalità recessiva legata al cromosoma X. Nel caso di mutazioni dei geni *CYBA*, *NCF1*, *NCF2* o *NCF4* la condizione è invece ereditata in modo autosomico recessivo. La CGD deve essere sospettata nei pazienti con colite granulomatosa e infezioni batteriche e fungine ricorrenti cutanee e polmonari, causate principalmente da Aspergillus spp., Klebsiella pneumoniae, Nocardia. Il quadro clinico può inoltre essere caratterizzato da adenite suppurativa, ascessi epatici da Stafilococco aureo, osteomielite, infezioni gastrointestinali e ritardo della crescita. I polimorfismi del gene *NCF* sono stati associati a malattie autoimmuni come LES, morbo celiaco e AR, ma anche AIG, tiroidite autoimmune, PTI, T1D, sindrome antifosfolipidica. Alcuni studi ipotizzano che il deficit di NADPH ossidasi impedendo la produzione di ROS, necessaria per la attivazione delle Treg da parte dei macrofagi, possa spiegare la comparsa di autoimmunità in questi pazienti. Inoltre, la NADPH ossidasi può regolare la presentazione dell'antigene da parte del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) di classe I nelle DC e MHC di classe II nelle cellule B [82].

Approccio diagnostico al paziente con manifestazioni immunodisregolatorie e sospetta IDP

Nel sospetto di IDP, è importante effettuare un'accurata anamnesi ed esame obiettivo che consentano di identificare la presenza di segni clinici di sospetto di IDP. Sulla base dei dati clinico anamnestici sarà opportuno eseguire gli esami di laboratorio, che potranno anche includere esami genetici per geni già noti (*BTK, AIRE, FOXP3, RAG1, RAG2, LRBA, CTLA-4, TACI, BAFF-R, WAS, FAS, FASL, CASP8, CASP10, KRAS, NRAS, ATM*

STAT1, STAT3, STAT5B, ORAI, e *STIM1*). I test immunologici di primo livello includono il dosaggio quantitativo delle immunoglobuline sieriche, la risposta anticorpale specifica dopo vaccinazione o esposizione al patogeno e il dosaggio delle isoemoaglutinine. I test di secondo livello includono la quantificazione delle cellule T, B, NK e il rapporto cellule T naive e memory CD45RA/RO, il dosaggio delle cellule doppie negative e delle cellule B di memoria, C3, C4, CH50, l'assetto lipidico e il dosaggio della vitamina B12. Considerato che le manifestazioni immunodisregolatorie possono essere variabili (Tab. I) le indagini dovranno essere differenziate sulla base degli organi e apparati coinvolti.

La CA è una manifestazione di esordio di molte IDP quali CVID, ALPS, CTLA4, PIK3d, può essere mono o plurilineare, persistente e refrattaria alla terapia. Cause di citopenia nelle IDP possono includere, oltre l'autoimmunità, anche sequestro splenico o infiltrazione midollare per cui va sempre eseguita la biopsia osteomidollare al fine di escludere una neoplasia. Tra le citopenie, la PTI è la manifestazione ematologica autoimmune più frequente, seguita da AEA, e AN. L'emolisi acuta può determinare quadri clinici di emergenza. In tali situazioni vanno eseguiti esami per evidenziare la lisi cellulare (potassio, LDH, transaminasi e acido urico), per valutare il grado di emolisi (bilirubina indiretta, conta dei reticolociti e aptoglobina) ed esami immunologici e metabolici (test di Coombs diretto e indiretto, IgA IgG IgM, sottopopolazioni linfocitarie, ferritina, vitamina B12 e folati). Nella PTI gli anticorpi antipiastrina sono presenti in meno dei 2/3 dei pazienti affetti e non sono predittivi né specifici, mentre gli anticorpi antieritrociti o antineutrofili hanno un'elevata specificità in caso di AEA o AN [83].

La tiroidite autoimmune è la manifestazione clinica autoimmune più comune nella popolazione generale e anche quella più frequente nelle IDP quali CVID e IPEX [84]. La diagnosi di tiroidite autoimmune si basa sulla positività degli antitireoperossidasi, antitireoglobulina, antiTSH associata ad almeno uno dei seguenti reperti: funzione alterata della tiroide, ingrossamento della ghiandola tiroidea, o morfologia sovvertita della tiroide valutata per via ecografica. Il morbo di Graves è invece confermato da valori di TSH non valutabili (< 0,3 mU/l), alti valori di FT4 e FT3, e la presenza anticorpi contro il recettore della tireotropina. Il T1D è comune in alcune IDP quali IPEX, CVID, e APECED e può essere anche a esordio neonatale. La diagnosi va confermata in accordo con i criteri ADA-ISPAD (ADA Diabetes Management Guidelines for Children and Adolescents | NDEI). Vanno inoltre ricercati gli autoanticorpi contro GAD65, IAA, IA2 e ICA512 che inizialmente potrebbero essere negativi. Anomalie della funzione delle paratiroidi possono essere suggestive di DGS e APECED. L'ipoparatiroidismo è caratterizzato dalla presenza di ipocalcemia, ipercalciuria e iperfostatemia. In pazienti con bassi livelli di paratormone, va eseguita una attenta valutazione per capire le cause, andrebbero eseguiti i dosaggi di anticorpi anti NALP5 (*NACHT leucine-rich-repeat protein 5*), CaSR (*Calcium-Sensing Receptor*), e almeno uno dei seguenti: IFNω (*interferon-omega*), TH (*tyrosine hydroxylase*), 21-OH (*21-hydroxylase*), TPH (*tryptophan hydroxylase*), o AADC (*aromatic L-amino acid decarboxylase*), oltre all'indagine genetica per *AIRE*.

Le manifestazioni gastrointestinali sono frequenti in IDP quali IPEX, OS, CVID e CGD, tuttavia data la somiglianza della presentazione clinica, la diagnosi precoce può essere difficile. Per questo è importante associare all'esame obiettivo gli esami di laboratorio quali emocromo, VES, PCR, dosaggio albumina, funzionalità renale, AST/ALT, bilirubina, anticorpi antitransglutaminasi, antiendomisio e antigliadina e il dosaggio della calprotectina fecale che è un marker di infiammazione intestinale e può essere 40 volte maggiore del valore normale durante il processo infiammatorio. Nei pazienti IDP la biopsia intestinale potrebbe mettere in evidenza aspetti istologici caratteristici di IDP quali granuloma, atrofia dei villi del piccolo intestino, iperplasia nodulare linfatica e infiltrato di linfociti e eosinofili [85].

La polmonite interstiziale linfocitica (LIP) è frequentemente riscontrata in pazienti con deficit di CTLA4, mentre la malattia polmonare interstiziale granulomatosa linfocitica (GLILD) è frequente nei pazienti con CVID o deficit LRBA [86]. In ogni caso sono fondamentali l'anamnesi, l'esame obiettivo e le immagini radiologiche quali radiografia del torace e TC ad alta risoluzione allo scopo di identificare noduli polmonari, enfisema, bronchiectasie, e aree di opacità a vetro smerigliato [85]. Inoltre, per definire il tipo di infiltrato e il grado di fibrosi polmonare soprattutto nei pazienti che non rispondono al trattamento può essere utile una biopsia tramite toracoscopia video assistita (VATS). Se le lesioni non sono accessibili sarà necessaria una biopsia polmonare. La persistenza delle manifestazioni polmonari deve indurre il sospetto di malattia granulomatosa in IDP.

Approccio terapeutico alle manifestazioni immunodisregolatorie nei IDP

La scelta della terapia più appropriata delle manifestazioni immunodisregolatorie nelle IDP deve essere basata sullo spettro delle manifestazioni immunodisregolatorie, sugli organi e apparati coinvolti e, quando possibile, sul meccanismo patogenetico. La terapia nelle fasi iniziali non differisce in genere da quella dei pazienti con autoimmunità isolata.

I corticosteroidi sistemici sono tra i farmaci più utilizzati. Considerati i rischi associati all'utilizzo prolungato di corticosteroidi e in caso di inefficacia degli stessi, altri farmaci immunosoppressori (IS) o immunomodulanti sono comunemente impiegati nel trattamento delle manifestazioni autoimmuni. A ciò si aggiunge l'utilizzo di immunoglobuline endovena (IGEV) ad alto dosaggio con attività immunomodulante che tuttavia costituisce un'opzione terapeutica solo in specifiche condizioni.

L'approccio terapeutico alle malattie autoimmuni negli ultimi anni è cambiato grazie all'introduzione di farmaci biologici e l'utilizzo di terapie mirate che agiscono sul meccanismo molecolare alla base dello sviluppo delle manifestazioni cliniche autoimmuni, contribuendo a limitare i rischi legati alle terapie immunosoppressive e aiutando a meglio bilanciare il rapporto tra immunodeficienza e disregolazione immunologica nelle IDP. Il TCSE, infine, può essere considerato nella gestione delle complicanze autoimmuni in caso di resistenza alle terapie utilizzate soprattutto in presenza di manifestazioni cliniche più gravi.

Gestione delle citopenie autoimmuni nei IDP

Le IDP con CA in genere rispondono bene a diversi tipi di farmaci IS [83]. I corticosteroidi rappresentano il trattamento di prima linea nell'AEA e sono associati a tassi di remissione dell'80% in pazienti con AEA non associata IDP [87]. Per la PTI, il trattamento standard è rappresentato dai corticosteroidi in associazione alla somministrazione di IGEV ad alto dosaggio [88]. Tale approccio è anche utilizzato per il trattamento della PTI in pazienti con WAS [89] e CVID [90]. Strategie terapeutiche di seconda linea prevedono l'utilizzo di farmaci IS quali gli inibitori della crescita cellulare (ad es. azatioprina (AZA) ciclosporina, micofenolato mofetile (MMF) e ciclofosfamide) [75]. Questi ultimi hanno un'efficacia terapeutica a lungo termine limitata nella CVID e pertanto sono usati raramente [41,91]. La splenectomia, raccomandata per il trattamento della trombocitopenia associata a ipersplenismo, dovrebbe essere evitata nei pazienti con CVID. Infatti, sebbene essa sia associata a volte a un miglioramento della trombocitopenia anche nella PTI, tale procedura, soprattutto in pazienti con CVID, può aumentare il rischio di infezioni gravi da germi capsulati [92]. Il ripristino della via di segnalazione alterata può potenzialmente determinare la risoluzione delle manifestazioni immunodisregolatorie associate [93]. La produzione di autoanticorpi responsabili di manifestazioni autoimmuni può essere inibita con farmaci biologici che agiscono sui linfociti B. Tra questi, il rituximab, un anticorpo monoclonale antiCD20 che agisce sui linfociti pre-B e maturi, è considerato una valida opzione nel trattamento delle forme di CA persistenti o croniche ed è comunemente usato nelle IDP quando i trattamenti di prima linea falliscono [94]. Il rituximab è largamente utilizzato per il trattamento di manifestazioni autoimmuni associate a CVID, con un tasso di risposta dell'85% in pazienti con CVID e CA grave [95]. Rischi correlati all'uso del rituximab sono rappresentati dallo sviluppo di neutropenia tardiva, infezioni gravi e riattivazione di infezioni latenti [96], che si presentano più frequentemente in pazienti splenectomizzati o che non sono in trattamento con IGEV [95]. L'inefficacia del rituximab può essere legata al fatto che il farmaco agisce selettivamente sulle cellule B in fase di maturazione, risparmiando plasmacellule a lunga vita che possono continuare a produrre anticorpi che sostengono i fenomeni autoimmuni. Per superare questo limite, sono stati sviluppati altri farmaci alternativi, che contrastano con meccanismi differenti la produzione di autoanticorpi. Tra questi il bortezomib, un inibitore del proteasoma approvato per il trattamento del mieloma multiplo, è in grado di indurre l'apoptosi delle plasmacellule. Questa molecola ha mostrato risultati promettenti in casi di CA refrattarie associate a IDP prima del TCSE, determinando una buona risposta in 6 pazienti pediatrici su 7 affetti da IDP, di cui solo 2 pazienti hanno presentato in seguito recidiva della citopenia [97].

Altre nuove molecole potenzialmente promettenti per il trattamento di citopenie mediate da anticorpi nell'ambito delle IDP includono l'anticorpo diretto verso l'IL-6 (tocilizumab), l'anticorpo antiCD22 (epratuzumab), l'anticorpo antiAPRIL e antiBAFF che sono attualmente in fase di sperimentazione per il trattamento di specifiche patologie autoimmuni refrattarie quali LES, sclerosi multipla e altre gravi malattie autoimmuni ma anche nel rigetto del trapianto mediato da anticorpi o come trattamento aggiuntivo in alcune neoplasie ematologiche [83].

Alcune IDP con alterazione del compartimento cellulare T, presentano tra le manifestazioni cliniche principali la CA. Per esempio, nell'ALPS il trattamento di prima linea della citopenia è costituito dai corticosteroidi, ma altre terapie quali MMF e il sirolimus (inibitore di mTOR), che mirano in modo più efficace alle cellule T doppio-negative, sono sempre più utilizzate come terapia di seconda linea [98].

Nella aploinsufficienza di CTLA4, la terapia sostitutiva con le proteine di fusione CTLA-4 solubili (abatacept e belatacept) che legano CD80 e CD86, inibendo l'attivazione dei linfociti T o l'inibizione della via di segnalazione di CD28 attraverso gli inibitori di mTOR, sono potenziali terapie mirate a correggere le manifestazioni autoimmuni tra cui la CA, tipica di questa malattia [43]. L'interazione funzionale delle proteine LRBA e CTLA4 oltre a spiegare le somiglianze fenotipiche tra le due malattie ha offerto una base razionale per tentare il trattamento con abatacept anche per il deficit di LRBA. L'abatacept è risultato associato a un tasso di remissione completa dell'80% in una piccola coorte di pazienti con difetto di LRBA e CA (9 con AEA e 11 con PTI) [99]. Oltre che nel trattamento della CA l'abatacept si è dimostrato efficace nel trattamento della malattia polmonare interstiziale linfocitica in pazienti con difetto di LRBA [13]. Le principali strategie di trattamento nel deficit di LRBA includono, inoltre, l'utilizzo di vari agenti IS, come i corticosteroidi, MMF e sirolimus [44,100].

Nella sindrome di DiGeorge parziale (DGS), la CA rappresenta una delle manifestazioni autoimmuni più frequenti e occasionalmente può essere identificata prima della diagnosi del difetto genetico sottostante. A oggi, non esistono ampi studi sull'approccio terapeutico ottimale della CA nella DGS e pertanto vengono generalmente utilizzati gli approcci standard adoperati per la gestione delle forme primarie di CA. Anche il rituximab può essere utilizzato, ma tale trattamento è risultato inefficace in alcuni casi di DGS parziale associati a CA grave [101].

Il trattamento delle manifestazioni autoimmuni e autoinfiammatorie di STAT1 GOF e STAT3 GOF è complesso in quanto queste forme sono spesso refrattarie al trattamento con i comuni IS, anche quando sono utilizzati in combinazione. L'inibizione di JAK rappresenta un trattamento efficace e mirato per il controllo delle manifestazioni immunodisregolatorie in pazienti con difetti nel *pathway* JAK-STAT. Tofacitinib e ruxolitinib sono inibitori di JAK approvati per il trattamento dell'AR e della mielofibrosi, rispettivamente [102]. Il ruxolitinib sembrerebbe ridurre l'iperreattività all'IFN-g e ripristinare la conta dei linfociti TH17 e Treg [41]. Recentemente, questo farmaco è stato utilizzato per trattare diversi casi di STAT1 GOF e STAT3 GOF con citopenia tra le altre manifestazioni autoimmuni [102]. Sorprendentemente, il ruxolitinib è risultato efficace nell'indurre la remissione del T1D in un paziente con GOF di STAT1 [103]. Il tocilizumab, un anticorpo monoclonale che blocca IL-6, è stato utilizzato come terapia aggiuntiva alla terapia con JAK-inibitori in pazienti con STAT3 GOF [102], suggerendo che la loro combinazione con inibitori di IL-6 sia un'opzione terapeutica efficace nel trattamento della disregolazione immunitaria in pazienti con mutazioni STAT3 GOF [94].

Infine, gli agonisti del recettore della trombopoietina come romiplostim ed eltrombopag sono un gruppo di sostanze utilizzate per il trattamento della PTI con effetti collaterali a breve

termine limitati e tassi di risposta promettenti negli adulti e nei bambini [83,104,105].

Gestione delle patologie reumatiche nei IDP

La gestione delle manifestazioni reumatologiche nelle IDP non differisce da quella convenzionale. Nei pazienti IDP e artrite infiammatoria, i farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) sono la prima opzione terapeutica, mentre i farmaci biologici, tra cui gli inibitori del TNF e altri (adalimumab, infliximab, rituximab e abatacept) vengono considerati successivamente in caso di fallimento dei primi [106,107].

Gestione della malattia infiammatoria cronica intestinale nelle IDP

Nei pazienti con CVID o CGD affetti da MICI, gli steroidi possono essere sufficienti per ridurre l'infiammazione e ripristinare l'architettura mucosale. Nei pazienti con enteropatia grave, e in caso di necessità di terapia corticosteroidea prolungata, come ad esempio nella CGD o nella IPEX, può essere necessario l'utilizzo di farmaci come AZA, ciclosporina, 6-mercaptopurina (6-MP) [108]. Anche l'uso di inibitori del TNF (infliximab e adalimumab) è risultato efficace in alcuni casi [109]. Tuttavia, gli inibitori del TNF-α in alcune condizioni come la CGD possono aumentare il rischio di infezioni gravi, talvolta mortali, nonostante l'efficacia nella gestione della colite [110].

Nella sindrome IPEX, il TCSE allogenico è l'approccio terapeutico primario, mentre l'utilizzo di IS è di supporto per controllare la fase acuta delle manifestazioni autoimmuni, tra cui l'enteropatia. I farmaci IS più utilizzati sono gli inibitori della calcineurina, ciclosporina A e tacrolimus, che forniscono una soppressione diretta delle cellule T, associati o meno a terapia steroidea. Il sirolimus, inibitore non calcineurinico, è ora considerato la principale scelta tra i farmaci IS, usato da solo o in combinazione in quanto ha un'azione maggiore sulle cellule effettrici interferendo meno sulle treg. Va sottolineato però che, nonostante la maggior parte delle terapie IS siano in genere efficaci nel controllare le manifestazioni autoimmuni, esse non sono in grado di bloccare la progressione della malattia [111].

Sirolimus e abatacept si sono dimostrati efficaci, da soli o in associazione, nel migliorare i quadri di colite autoimmune anche nei pazienti con deficit di CTLA4 [43]. Allo stesso modo, forme gravi di enteropatia refrattaria agli inibitori del TNF-α associata a deficit di LRBA sono state trattate con successo con sirolimus [112].

Gli inibitori delle JAK migliorano invece l'enteropatia in pazienti con STAT1 GOF, mentre alcuni pazienti con STAT3 GOF necessitano dell'associazione con il tocilizumab per il trattamento di enteropatia ed epatite autoimmune [102].

Gestione delle manifestazioni immunodisregolatorie cutanee nelle IDP

Il trattamento di queste complicanze prevede l'applicazione locale di lozioni idratanti e unguenti steroidei direttamente sul sito interessato. Se i sintomi non rispondono a questo trattamento e non sono controllati, possono essere applicati unguenti contenenti steroidi più potenti e/o farmaci topici specifici quali infliximab ed etanercept. In rari casi di evoluzione grave della malattia cutanea, è necessario procedere con l'uso di farmaci IS per via orale o endovena [107,113]. Buone risposte si sono ottenute ultimamente con l'utilizzo del dupilumab nei casi di dermatite secondarie a un'eccessiva risposta TH2 con aumento di IL-4.

Gestione della malattia polmonare interstiziale granulomatosa linfocitica (GLILD) nelle IDP

A oggi non è disponibile un consenso univoco per il trattamento della GLILD. La terapia antinfiammatoria o immunomodulante, con dosi elevate di IGEV, può essere utile per la GLILD associata a CVID sebbene non ci siano protocolli di trattamento standardizzati e le risposte al trattamento siano variabili [113]. I corticosteroidi sono gli IS usati più frequentemente. AZA, rituximab, MMF hanno trovato consenso come trattamento di seconda linea, da soli o in associazione agli steroidi. Altri possibili farmaci efficaci nel trattamento della GLILD sono abatacept, agenti antiTNF, ciclosporina, idrossiclorochina, metotrexato, sirolimus, o tacrolimus [114].

Abbreviazioni

AEA: anemia emolitica autoimmune; ALPS: sindrome autoimmune linfoproliferativa; AN: neutropenia autoimmune; APECED: autoimmune *polyendocrinopathy, dermal, dystrophy*; CA: citopenia autoimmune; CGD: malattia cronica granulomatosa; CMC: candidiasi mucocutanea cronica; CVID: immunodeficienza comune variabile; DGS: sindrome DiGeorge; ES: sindrome di Evans; GLILD: granulomatosi linfocitica interstiziale polmonare ; TCSE: trapianto cellule staminali ematopoietiche; IAA: anticorpi antinsula; MICI: malattia infiammatoria intestinale cronica; IPEX: sindrome da immunodisregolazione, poliendocrinopatia, enteropatia; AIG: artrite idiopatica giovanile; OS: sindrome di Omenn ; PTI: porpora trombocitopenica immune; AR: artrite reumatoide; SIgAD: difetto selettivo di IgA; LES: lupus sistemico eritematoso; T1D: diabete mellito tipo 1; WAS: sindrome di Wiskott-Aldrich; XLA: agammaglobulinemia X-linked; XLP: malattia linfoproliferativa X linked.

Bibliografia

1. Fischer A, Provot J, Jais J-P, et al., members of the CEREDIH French PID study group. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol 2017;140:1388-1393.e8
2. Hadjadj J, Aladjidi N, Fernandes H, et al. Pediatric Evans syndrome is associated with a high frequency of potentially damaging variants in immune genes. Blood 2019;134:9-21.
3. Marcovecchio GE, Bortolomai I, Ferrua F, et al. Thymic epithelium abnormalities in DiGeorge and Down Syndrome patients contribute to dysregulation in T cell development. Front Immunol 2019;10:447.
4. Notarangelo LD, Kim M-S, Walter JE, et al. Human RAG mutations: biochemistry and clinical implications. Nat Rev Immunol 2016;16:234-246.
5. Nemazee D. Mechanisms of central tolerance for B cells. Nat Rev Immunol 2017;17:281-294.
6. von Boehmer H, Melchers F. Checkpoints in lymphocyte development and autoimmune disease. Nat Immunol 2010;11:14-20.
7. Montin D, Marolda A, Licciardi F, et al. Immunophenotype anomalies predict the development of autoimmune cytopenia in 22q11.2 Deletion syndrome. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:2369-2376.
8. Giardino G, Radwan N, Koletsi P, et al. Clinical and immunological features in a cohort of patients with partial DiGeorge syndrome followed at a single center. Blood 2019;133:2586-2596.
9. Cassani B, Poliani PL, Moratto D, et al. Defect of regulatory T cells in patients with Omenn syndrome. J Allergy Clin Immunol 2010;125:209-216.
10. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. Science 2003;299:1057-1061.

[11] Wuest TY, Willette-Brown J, Durum SK, et al. The influence of IL-2 family cytokines on activation and function of naturally occurring regulatory T cells. J Leukoc Biol 2008;84:973-980.
[12] Schwartz JC, Zhang X, Fedorov AA, et al. Structural basis for co-stimulation by the human CTLA-4/B7-2 complex. Nature 2001;410:604-608.
[13] Lo B, Zhang K, Lu W, et al. AUTOIMMUNE DISEASE. Patients with LRBA deficiency show CTLA4 loss and immune dysregulation responsive to abatacept therapy. Science 2015;349:436-440.
[14] Ju ST, Panka DJ, Cui H, et al. Fas(CD95)/FasL interactions required for programmed cell death after T-cell activation. Nature 1995;373:444-448.
[15] Kischkel FC, Hellbardt S, Behrmann I, et al. Cytotoxicity-dependent APO-1 (Fas/CD95)-associated proteins form a death-inducing signaling complex (DISC) with the receptor. EMBO J 1995;14:5579-5588.
[16] Deau M-C, Heurtier L, Frange P, et al. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. J Clin Invest 2015;125:1764-1765.
[17] Jung S, Gámez-Díaz L, Proietti M, et al. "Immune TOR-opathies," a novel disease entity in clinical immunology. Front Immunol 2018;9:966.
[18] Lazear HM, Schoggins JW, Diamond MS. Shared and distinct functions of type i and type iii interferons. Immunity 2019;50:907-923.
[19] Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. Nat Rev Immunol 2014;14:36-49.
[20] Barrat FJ, Crow MK, Ivashkiv LB. Interferon target-gene expression and epigenomic signatures in health and disease. Nat Immunol 2019;20:1574-1583.
[21] Banerjee S, Biehl A, Gadina M, et al. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects. Drugs 2017;77:521-546.
[22] Ghodke-Puranik Y, Niewold TB. Immunogenetics of systemic lupus erythematosus: A comprehensive review. J Autoimmun 2015;64:125-136.
[23] Lee-Kirsch MA, Wolf C, Kretschmer S, et al. Type I interferonopathies – an expanding disease spectrum of immunodysregulation. Semin Immunopathol 2015;37:349-357.
[24] Liszewski MK, Atkinson JP. Complement regulators in human disease: lessons from modern genetics. J Intern Med 2015;277:294-305.
[25] Truedsson L, Bengtsson AA, Sturfelt G. Complement deficiencies and systemic lupus erythematosus. Autoimmunity 2007;40:560-566.
[26] Carroll MC. The role of complement in B cell activation and tolerance. Adv Immunol 2000;74:61-88.
[27] Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2843-2850.
[28] Capalbo D, De Martino L, Giardino G, et al. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy: insights into genotype-phenotype correlation. Int J Endocrinol 2012;2012.
[29] Bérczi B, Gerencsér G, Farkas N, et al. Association between AIRE gene polymorphism and rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. Sci Rep 2017;7:14096.
[30] Laakso SM, Laurinolli T-T, Rossi LH, et al. Regulatory T cell defect in APECED patients is associated with loss of naive FOXP3(+) precursors and impaired activated population. J Autoimmun 2010;35:351-357.
[31] Bennett CL, Christie J, Ramsdell F, et al. The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of FOXP3. Nat Genet 2001;27:20-21.
[32] Verbsky JW, Chatila TA. Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked (IPEX) and IPEX-related disorders: an evolving web of heritable autoimmune diseases. Curr Opin Pediatr 2013;25:708-714.
[33] Gambineri E, Ciullini Mannurita S, Hagin D, et al. Clinical, Immunological, and molecular heterogeneity of 173 patients with the phenotype of Immune Dysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-Linked (IPEX) Syndrome. Front Immunol 2018;9:2411.
[34] Dupuis S, Jouanguy E, Al-Hajjar S, et al. Impaired response to interferon-alpha/beta and lethal viral disease in human STAT1 deficiency. Nat Genet 2003;33:388-391.
[35] Toubiana J, Okada S, Hiller J, et al. Heterozygous STAT1 gain-of-function mutations underlie an unexpectedly broad clinical phenotype. Blood 2016;127:3154-3164.
[36] Meesilpavikkai K, Dik WA, Schrijver B, et al. A novel heterozygous mutation in the STAT1 SH2 domain causes chronic mucocutaneous candidiasis, atypically diverse infections, autoimmunity, and impaired cytokine regulation. Front Immunol 2017;8:274.
[37] Milner JD, Vogel TP, Forbes L, et al. Early-onset lymphoproliferation and autoimmunity caused by germline STAT3 gain-of-function mutations. Blood 2015;125:591-599.
[38] Haapaniemi EM, Kaustio M, Rajala HLM, et al. Autoimmunity, hypogammaglobulinemia, lymphoproliferation, and mycobacterial disease in patients with activating mutations in STAT3. Blood 2015;125:639-648.
[39] Kanai T, Jenks J, Nadeau KC. The STAT5b pathway defect and autoimmunity. Front Immunol 2012;3:234.
[40] Schubert D, Bode C, Kenefeck R, et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. Nat Med 2014;20:1410-1416.
[41] Walter JE, Farmer JR, Foldvari Z, et al. Mechanism-based strategies for the management of autoimmunity and immune dysregulation in primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol Pract 2016;4:1089-100.
[42] Lee YH, Harley JB, Nath SK. CTLA-4 polymorphisms and systemic lupus erythematosus (SLE): a meta-analysis. Hum Genet 2005;116:361-367.
[43] Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P, et al. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects. J Allergy Clin Immunol 2018;142:1932-1946.
[44] Gámez-Díaz L, August D, Stepensky P, et al. The extended phenotype of LPS-responsive beige-like anchor protein (LRBA) deficiency. J Allergy Clin Immunol 2016;137:223-230.
[45] Serwas NK, Kansu A, Santos-Valente E, et al. Atypical manifestation of LRBA deficiency with predominant IBD-like phenotype. Inflamm Bowel Dis 2015;21:40-47.
[46] Alkhairy OK, Abolhassani H, Rezaei N, et al. Spectrum of phenotypes associated with mutations in LRBA. J Clin Immunol 2016;36:33-45.
[47] Meynier S, Rieux-Laucat F. FAS and RAS related Apoptosis defects: from autoimmunity to leukemia. Immunol Rev 2019;287:50-61.
[48] Bride K, Teachey D. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: more than a FAScinating disease. F1000Res 2017;6:1928.
[49] Rao VK. Approaches to managing autoimmune cytopenias in novel immunological disorders with genetic underpinnings like Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome. Front Pediatr 2015;3:65.
[50] Magerus-Chatinet A, Stolzenberg M-C, Loffredo MS, et al. FAS-L, IL-10, and double-negative CD4- CD8- TCR alpha/beta+ T cells are reliable markers of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) associated with FAS loss of function. Blood 2009;113:3027-3030.
[51] Notarangelo LD, Uzel G, Rao VK. Primary immunodeficiencies: novel genes and unusual presentations. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2019;2019:443-448.
[52] Booth C, Gilmour KC, Veys P, et al. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. Blood 2011;117:53-62.
[53] Pachlopnik Schmid J, Canioni D, Moshous D, et al. Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). Blood 2011;117:1522-1529.
[54] Flinn AM, Gennery AR. Adenosine deaminase deficiency: a review. Orphanet J Rare Dis 2018;13:65.
[55] Lee YN, Frugoni F, Dobbs K, et al. Characterization of T and B cell repertoire diversity in patients with RAG deficiency. Sci Immunol 2016;1.
[56] Rigoni R, Fontana E, Guglielmetti S, et al. Intestinal microbiota sustains inflammation and autoimmunity induced by hypomorphic RAG defects. J Exp Med 2016;213:355-375.
[57] Speckmann C, Doerken S, Aiuti A, et al. A prospective study on the natural history of patients with profound combined immunodeficiency: An interim analysis. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1302-1310.e4.
[58] Moulding DA, Record J, Malinova D, et al. Actin cytoskeletal defects in immunodeficiency. Immunol Rev 2013;256:282-299.
[59] Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, et al. A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome. J Pediatr 1994;125:876-885.
[60] Ozsahin H, Cavazzana-Calvo M, Notarangelo LD, et al. Long-term outcome following hematopoietic stem-cell transplantation in Wiskott-Aldrich syndrome: collaborative study of the European Society for Immunodeficiencies and European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood 2008;111:439-445.
[61] Zaki-Dizaji M, Akrami SM, Azizi G, et al. Inflammation, a significant player of Ataxia-Telangiectasia pathogenesis? Inflamm Res 2018;67:559-570.
[62] Lacruz RS, Feske S. Diseases caused by mutations in ORAI1 and STIM1. Ann N Y Acad Sci 2015;1356:45-79.
[63] Giardino G, Borzacchiello C, De Luca M, et al. T-cell immunodeficiencies with congenital alterations of thymic development: genes implicated and differential immunological and clinical features. Front Immunol 2020;11:1837.
[64] Cancrini C, Puliafito P, Digilio MC, et al. Clinical features and follow-up in patients with 22q11.2 deletion syndrome. J Pediatr 2014;164:1475-1480.e2.

[65] Jyonouchi S, McDonald-McGinn DM, Bale S, et al. CHARGE (coloboma, heart defect, atresia choanae, retarded growth and development, genital hypoplasia, ear anomalies/deafness) syndrome and chromosome 22q11.2 deletion syndrome: a comparison of immunologic and nonimmunologic phenotypic features. Pediatrics 2009;123:e871-e877.
[66] Tison BE, Nicholas SK, Abramson SL, et al. Autoimmunity in a cohort of 130 pediatric patients with partial DiGeorge syndrome. J Allergy Clin Immunol 2011;128:1115-1117.e1-3.
[67] Chen K, Coonrod EM, Kumánovics A, et al. Germline mutations in NFKB2 implicate the noncanonical NF-κB pathway in the pathogenesis of common variable immunodeficiency. Am J Hum Genet 2013;93:812-824.
[68] Courtois G, Gilmore TD. Mutations in the NF-kappaB signaling pathway: implications for human disease. Oncogene 2006;25:6831-6843.
[69] Klemann C, Camacho-Ordonez N, Yang L, et al. Clinical and immunological phenotype of patients with primary immunodeficiency due to damaging mutations in NFKB2. Front Immunol 2019;10:297.
[70] Lorenzini T, Fliegauf M, Klammer N, et al. Characterization of the clinical and immunologic phenotype and management of 157 individuals with 56 distinct heterozygous NFKB1 mutations. J Allergy Clin Immunol 2020;146:901-911.
[71] Barmettler S, Otani IM, Minhas J, et al. Gastrointestinal manifestations in X-linked agammaglobulinemia. J Clin Immunol 2017;37:287-294.
[72] Bonami RH, Sullivan AM, Case JB, et al. Bruton's tyrosine kinase promotes persistence of mature anti-insulin B cells. J Immunol 2014;192:1459-1470.
[73] Yazdani R, Fekrvand S, Shahkarami S, et al. The hyper IgM syndromes: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and management. Clin Immunol 2019;198:19-30.
[74] Odineal DD, Gershwin ME. The epidemiology and clinical manifestations of autoimmunity in selective IgA deficiency. Clin Rev Allergy Immunol 2020;58:107-133.
[75] Amaya-Uribe L, Rojas M, Azizi G, et al. Primary immunodeficiency and autoimmunity: a comprehensive review. J Autoimmun 2019;99:52-72.
[76] Bryan AR, Wu EY. Complement deficiencies in systemic lupus erythematosus. Curr Allergy Asthma Rep 2014;14:448.
[77] Gilliam BE, Wolff AE, Moore TL. Partial C4 deficiency in juvenile idiopathic arthritis patients. J Clin Rheumatol 2007;13:256-260.
[78] Woellner C, Gertz EM, Schäffer AA, et al. Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome. J Allergy Clin Immunol 2010;125:424-432.e8.
[79] Renner ED, Puck JM, Holland SM, et al. Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: a distinct disease entity. J Pediatr 2004;144:93-99.
[80] Yamazaki-Nakashimada M, Zaltzman-Girshevich S, Garcia de la Puente S, et al. Hyper-IgE syndrome and autoimmunity in Mexican children. Pediatr Nephrol 2006;21:1200-125.
[81] Minegishi Y, Karasuyama H. Defects in Jak-STAT-mediated cytokine signals cause hyper-IgE syndrome: lessons from a primary immunodeficiency. Int Immunol 2009;21:105-112.
[82] Yu H-H, Yang Y-H, Chiang B-L. Chronic granulomatous disease: a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol 2020;Jun 20. [Epub ahead of print]
[83] Seidel MG. Autoimmune and other cytopenias in primary immunodeficiencies: pathomechanisms, novel differential diagnoses, and treatment. Blood 2014;124:2337-2344.
[84] Bussone G, Mouthon L. Autoimmune manifestations in primary immune deficiencies. Autoimmun Rev 2009;8:332-336.
[85] Allenspach E, Torgerson TR. Autoimmunity and primary immunodeficiency disorders. J Clin Immunol 2016;36(Suppl 1):57-67.
[86] Bates CA, Ellison MC, Lynch DA, et al. Granulomatous-lymphocytic lung disease shortens survival in common variable immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2004;114:415-421.
[87] Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. Blood 2010;116:1831-1838.
[88] Neunert CE, Cooper N. Evidence-based management of immune thrombocytopenia: ASH guideline update. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2018;2018:568-575.
[89] Rivers E, Worth A, Thrasher AJ, et al. How I manage patients with Wiskott Aldrich syndrome. Br J Haematol 2019;185:647-655.
[90] Michel M, Chanet V, Galicier L, et al. Autoimmune thrombocytopenic purpura and common variable immunodeficiency: analysis of 21 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2004;83:254-263.
[91] Walter JE, Ayala IA, Milojevic D. Autoimmunity as a continuum in primary immunodeficiency. Curr Opin Pediatr 2019;31:851-862.
[92] Azizi G, Abolhassani H, Asgardoon MH, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: epidemiology, pathophysiology and management. Expert Rev Clin Immunol 2017;13:101-115.
[93] Seidel MG. Treatment of immune-mediated cytopenias in patients with primary immunodeficiencies and immune regulatory disorders (PIRDs). Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2020;2020:673-679.
[94] Delmonte OM, Castagnoli R, Calzoni E, et al. Inborn errors of immunity with immune dysregulation: from bench to bedside. Front Pediatr 2019;7:353.
[95] Gobert D, Bussel JB, Cunningham-Rundles C, et al. Efficacy and safety of rituximab in common variable immunodeficiency-associated immune cytopenias: a retrospective multicentre study on 33 patients. Br J Haematol 2011;155:498-508.
[96] Arays R, Goyal S, Jordan KM. Common variable immunodeficiency, immune thrombocytopenia, rituximab and splenectomy: important considerations. Postgrad Med 2016;128:567-572.
[97] Khandelwal P, Davies SM, Grimley MS, et al. Bortezomib for refractory autoimmunity in pediatrics. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20:1654-169.
[98] Shah S, Wu E, Rao VK, et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: an update and review of the literature. Curr Allergy Asthma Rep 2014;14:462.
[99] Kiykim A, Ogulur I, Dursun E, et al. Abatacept as a long-term targeted therapy for LRBA deficiency. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:2790-2800.e15.
[100] Tesch VK, Abolhassani H, Shadur B, et al. Long-term outcome of LRBA deficiency in 76 patients after various treatment modalities as evaluated by the immune deficiency and dysregulation activity (IDDA) score. J Allergy Clin Immunol 2020;145:1452-1463.
[101] Damlaj M, Séguin C. Refractory autoimmune hemolytic anemia in a patient with DiGeorge syndrome treated successfully with plasma exchange: a case report and review of the literature. Int J Hematol 2014;100:494-497.
[102] Forbes LR, Vogel TP, Cooper MA, et al. Jakinibs for the treatment of immune dysregulation in patients with gain-of-function signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) or STAT3 mutations. J Allergy Clin Immunol 2018;142:1665-1669.
[103] Chaimowitz NS, Ebenezer SJ, Hanson IC, et al. STAT1 gain of function, type 1 diabetes, and reversal with JAK inhibition. N Engl J Med 2020;383:1494-1496.
[104] Neunert CE, Rose MJ. Romiplostim for the management of pediatric immune thrombocytopenia: drug development and current practice. Blood Adv 2019;3:1907-1915.
[105] Kim TO, Despotovic J, Lambert MP. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia. Blood Adv 2018;2:454-4561.
[106] Swierkot J, Lewandowicz-Uszynska A, Chlebicki A, et al. Rheumatoid arthritis in a patient with common variable immunodeficiency: difficulty in diagnosis and therapy. Clin Rheumatol 2006;25:92-94.
[107] Azizi G, Ziaee V, Tavakol M, et al. Approach to the management of autoimmunity in primary immunodeficiency. Scand J Immunol 2017;85:13-29. https://doi.org/10.1111/sji.12506
[108] Agarwal S, Mayer L. Diagnosis and treatment of gastrointestinal disorders in patients with primary immunodeficiency. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:1050-1063.
[109] Chua I, Standish R, Lear S, et al. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy for severe enteropathy in patients with common variable immunodeficiency (CVID). Clin Exp Immunol 2007;150:306-311.
[110] Uzel G, Orange JS, Poliak N, et al. Complications of tumor necrosis factor-α blockade in chronic granulomatous disease-related colitis. Clin Infect Dis 2010;51:1429-1434.
[111] Barzaghi F, Amaya Hernandez LC, Neven B, et al. Long-term follow-up of IPEX syndrome patients after different therapeutic strategies: an international multicenter retrospective study. J Allergy Clin Immunol 2018;141:1036-1049.e5.
[112] Azizi G, Abolhassani H, Yazdani R, et al. New therapeutic approach by sirolimus for enteropathy treatment in patients with LRBA deficiency. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2017;49:235-239.
[113] Rizvi FS, Zainaldain H, Rafiemanesh H, et al. Autoimmunity in common variable immunodeficiency: a systematic review and meta-analysis. Expert Rev Clin Immunol 2020;16:1227-1235.
[114] Hurst JR, Verma N, Lowe D, et al. British Lung Foundation/United Kingdom Primary Immunodeficiency Network Consensus Statement on the definition, diagnosis, and management of granulomatous-lymphocytic interstitial lung disease in common variable immunodeficiency disorders. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:938-945.
[115] Amaya-Uribe L, Rojas M, Azizi G, et al. Primary immunodeficiency and autoimmunity: a comprehensive review. J Autoimmun 2019;99:52-72.

SIAIP

Rivista di IMMUNOLOGIA e ALLERGOLOGIA PEDIATRICA numero 01 | 2021 | 13-28

Documenti dalle nostre Commissioni

La cheratocongiuntivite primaverile oggi

A cura della Commissione Rinosinusite e Congiuntivite della SIAIP
Daniele Giovanni Ghiglioni[1], Giulia Brindisi[2], Lucia Diaferio[3], Cristiana Indolfi[4], Giuseppe Marchese[5], Giuseppe Fabio Parisi[6], Anna Maria Zicari[2], Michele Miraglia del Giudice[4] *(coordinatore)*

[1] Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, UOSD Pediatria Alta Intensità di Cura, Ambulatorio Allergologia Pediatrica; [2] UOS di Allergologia Pediatrica, Sapienza Università di Roma; [3] UOC di Pediatria Generale e PS, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Consorziale-Policlinico", Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari; [4] Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"; [5] Pediatra di libera scelta, Valcamonica; ATS della Montagna; [6] UOC Broncopneumologia Pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania

ABSTRACT

L'allergia oculare interessa oltre il 20% della popolazione: accanto alle più comuni congiuntiviti allergiche IgE-mediate, stagionali (SAC) e perenni (PAC), ovvero intermittenti e persistenti, vi sono patologie più complesse per eziologia, evoluzione e gravità, come la cheratocongiuntivite primaverile (Vernal KeratoConjunctivitis, VKC), la cheratocongiuntivite atopica (Atopic KeratoConjunctivitis, AKC) e la congiuntivite gigantopapillare (GPC).

La VKC, all'interno delle malattie allergiche oculari, rappresenta con l'AKC, una malattia potenzialmente grave e complessa nella sua gestione, che coinvolge anche il pediatra, oltre all'oculista e all'allergologo, vista la sua prevalenza in età pediatrica.

Il sesso maschile è più colpito del femminile con un rapporto che va da 2:1 a 4:1 fino alla pubertà. L'età media di esordio della VKC è tra i 6 e i 7 anni. Nella patogenesi sono state chiamate in causa componenti genetiche, endocrine, immunologiche, ambientali ancora da definire.

Un bambino affetto da VKC si presenta con prurito oculare, iperemia congiuntivale, fotofobia, secrezione oculare, lacrimazione e sensazione di corpo estraneo. L'intensità dei sintomi è molto variabile, così come la loro combinazione. Essi insorgono tipicamente in primavera, persistono e peggiorano in estate e si attenuano in autunno fino alla recrudescenza nell'anno successivo, indipendentemente dalla presenza di aeroallergeni, verso i quali solo circa il 50% dei bambini con VKC risulta essere sensibilizzato.

Le tre forme, tarsale, limbare e mista, sono caratterizzate dalla presenza di papille tarsali al canto palpebrale superiore (tarsale), di noduli di Trantas perilimbari (limbare) o di entrambi (mista).

Nella VKC e nell'AKC severe sono aumentate le citochine di tipo Th2, come in tutte le forme allergiche, ma anche le citochine Th1 (IFNγ), dimostrando la complessità del meccanismo infiammatorio alla base di queste patologie oculari. Per ora è l'obiettività clinica a guidare la diagnosi e l'esecuzione di esami clinici e di laboratorio in assenza di un marker specifico.

Oltre agli accorgimenti comportamentali e all'utilizzo di lacrime artificiali, i farmaci più utilizzati sono antistaminici, stabilizzatori di mastociti e cortisonici topici, ma non sono ancora state definite linee guida condivise sulla terapia farmacologica ottimale.

Nelle forme lievi o moderate può essere sufficiente il trattamento antistaminico topico associato a brevi cicli di corticosteroidi. Nell'uso quotidiano vengono utilizzati cortisonici locali con schemi terapeutici estremamente diversi. Poiché hanno pesanti effetti collaterali, i corticosteroidi non sono la terapia di prima linea e non possono essere usati a lungo. Per evitare

CORRISPONDENZA

Michele Miraglia del Giudice
michele.miragliadelgiudice@unicampania.it

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

Come citare questo articolo: Ghiglioni DG, Brindisi G, Diaferio L, et al. La cheratocongiuntivite primaverile oggi. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(01):13-28.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it

l'uso prolungato dei cortisonici e per prevenire le numerose potenziali complicanze, tra cui l'ulcera corneale, vengono utilizzati, nelle forme più gravi, gli inibitori della calcineurina (denominati anche "risparmiatori" di cortisonici).
La ciclosporina in collirio è presente in commercio in Italia per la terapia della Cheratocongiuntivite Vernal da ottobre 2020 nella formulazione allo 0,1%. Preparata da decenni come prodotto galenico in concentrazioni dallo 0,5 al 2%, la ciclosporina allo 0,1% ha ricevuto l'autorizzazione alla messa in commercio da parte dell'EMA nel luglio 2018 e oggi è prescrivibile anche in Italia per la terapia della VKC con modalità variabili da regione a regione.
Esiste una percentuale di pazienti con VKC, variabile dall'8 al 15%, che è sostanzialmente resistente al trattamento con ciclosporina. Per questi casi può essere utilizzato il tacrolimus (o FK506) per via oculare in preparazione galenica, dichiarato farmaco orfano per la VKC dall'EMA il 12 ottobre 2010.
Oltre a questi vanno considerati i farmaci biologici il cui ruolo nella VKC deve ancora essere definito e, per ora, il loro utilizzo ha seguito le indicazioni delle altre manifestazioni allergiche.
Per la VKC sarebbero auspicabili la stesura di protocolli diagnostici condivisi a livello nazionale e internazionale, l'ampliamento della possibilità terapeutica a farmaci specifici di sicura efficacia per la VKC e il riconoscimento della VKC e dell'AKC tra le malattie rare a livello nazionale e internazionale per la gestione in tempi e sedi adeguate all'interno del Sistema Sanitario Nazionale.

PAROLE CHIAVE: *cheratocongiuntivite primaverile, Vernal, congiuntivite allergica, ciclosporina, tacrolimus*

INTRODUZIONE

L'allergia oculare interessa oltre il 20% della popolazione [1-4] e, come altre malattie allergiche, sembra essere in aumento [5].
L'elevata prevalenza della rinocongiuntivite allergica e dell'allergia oculare, impattando negativamente sulla qualità della vita (QoL) dei pazienti con ripercussioni anche dal punto di vista sociale ed economico [3,6-10], ha coinvolto in prima linea i medici di medicina generale e, in Italia, i pediatri di libera scelta, nella gestione sia delle manifestazioni cliniche più lievi che di quelle più gravi, indirizzate prontamente dallo specialista. Tuttavia si stima che solo il 10% dei pazienti con sintomi di allergia oculare si rivolga al medico, mentre la maggior parte di essi gestisce la sintomatologia con farmaci da banco e presidi complementari non farmacologici [11]. L'autogestione aumenta il rischio di una terapia non efficace che può condurre al manifestarsi di riacutizzazioni e allo sviluppo di condizioni croniche con complicanze corneali e visive [12].
Nella tradizionali classificazioni le congiuntiviti allergiche sono sempre state distinte in patologie oculari IgE-mediate stagionali (SAC) e perenni (PAC), o, seguendo la classificazione delle riniti allergiche, intermittenti e persistenti [13]. L'inserimento tra le congiuntiviti allergiche di patologie più complesse per eziologia, evoluzione e gravità, come la cheratocongiuntivite primaverile (*Vernal KeratoConjunctivitis*, VKC), la cheratocongiuntivite atopica (*Atopic KeratoConjunctivitis*, AKC), accanto alla congiuntivite gigantopapillare (GPC) [1,13,14-17] ha modificato la gestione delle patologie allergiche oculari e ha costretto o favorito, a seconda dei punti di vista, la collaborazione tra allergologi e oculisti. In precedenza, infatti, i primi si sono dimostrati generalmente più attenti alla sintomatologia oculare correlata alla rinite allergica, tanto che fino a non molto tempo fa le indicazioni clinico-epidemiologiche sulla congiuntivite allergica venivano riportate solitamente per la rinocongiuntivite allergica [18]. I secondi invece hanno spesso sottovalutato la congiuntivite allergica, soprattutto se stagionale, ritenendola una patologia di scarsa rilevanza clinica e facilmente controllabile, rispetto alle più gravi patologie, generalmente chirurgiche, abitualmente gestite dall'oculista [19]. Tale situazione gestionale ha comportato per anni una mancata diagnosi di molte patologie oculari importanti quali la VKC, che interessa preminentemente l'età pediatrica, spesso non riconosciuta, sottovalutata o identificata tardivamente.
In letteratura, peraltro, si sottolinea che, pur essendo stato l'occhio il primo organo coinvolto nella reazione allergica del primo caso descritto di "febbre da fieno" risalente a circa 200 anni fa, l'allergia oculare non ha mai ricevuto la stessa attenzione che è stata data all'allergia respiratoria e cutanea [20]. Invece l'anatomia dell'occhio, che costituisce uno dei santuari immunologici, è stata sempre molto studiata e ha rappresentato un modello estremamente utile per approfondire i diversi meccanismi messi in atto dalla risposta immunitaria e allergica verso stimoli *self*, ambientali ed endogeni [15].
Anche la VKC, pur essendo cronica, presenta, come la più frequente congiuntivite allergica stagionale (SAC), fasi di recrudescenza periodiche; il termine "Vernal", ovvero primaverile, indica esclusivamente la stagione nella quale più comunemente compaiono i primi sintomi, senza alcun riferimento all'estensione temporale della malattia stessa.

EPIDEMIOLOGIA

Il numero di nuovi casi di VKC viene riportato a 7 ogni 100.000 abitanti/anno nei bambini sotto i 15 anni, per ridursi a 1 nuovo caso ogni 1.600.000 persone nei soggetti sopra i 16 anni [21].
Uno studio europeo del 2008 [22] ha riportato una prevalenza di 3,2 casi/10.000 persone, con i valori più alti in Italia (0,4-4,8%), dove rappresenta fino al 15% delle visite ambulatoriali oculistiche pediatriche [23]. La VKC pur essendo presente tra le malattie rare con il codice 70476 nei "quaderni di Orphanet" del 2020, non è ancora stata riconosciuta a livello nazionale tra le malattie rare e/o croniche, né tantomeno inserita nell'elenco europeo delle malattie rare di Orphanet (*Rare Disease Registries*) di settembre 2020. La VKC compare, invece, tra le malattie rare nella *National Organization for Rare Disor-*

ders (NORD) negli USA con sede specifica a Bethesda, ove sono di riferimento e collaborano il NIH/*National Eye Institute* e il NIH/*National Institute of Allergy and Infectious Diseases con il Genetic And Rare Diseases* (GARD) *Information Center* di Gaithersburg.
Il sesso maschile è più colpito del femminile con un rapporto che va da 2:1 a 4:1 fino alla pubertà. Dai 20 anni di età questo rapporto si avvicina a 1:1 [24], forse anche perché nelle ragazze in età post-puberale aumenta la produzione di androstenedione [25]. L'età media di esordio della VKC è tra i 6 e i 7 anni, un po' più precoce nei ragazzi che nelle ragazze [26]. Sono, però, stati documentati casi da 1 mese di vita a oltre i 70 anni. Solo nel 12% dei casi l'esordio è avvenuto oltre i 20 anni [27,28]. Vi sono, inoltre, predilezioni ambientali e costituzionali. La VKC è più frequente nelle aree a clima caldo secco e ricche di allergeni ambientali, come il bacino del Mediterraneo, il nord-ovest dell'Africa, il Medio Oriente, la penisola dell'Anatolia, la penisola arabica, parti dell'India, il Pakistan, il Giappone, l'America centrale e meridionale [21]. La maggiore prevalenza nelle regioni più calde è stata correlata in passato con un più elevato livello di inquinamento atmosferico da aeroallergeni [29], mentre il ruolo di altri irritanti ambientali deve ancora essere chiarito. La VKC si manifesta con prevalenza inferiore anche in regioni a clima più freddo, come Gran Bretagna, Nord Europa, Australia, Nord America, indicando così che nella patogenesi possono rientrare altri fattori oltre il clima [30]. In uno studio del 2006 nel 46% dei casi la VKC si associa a manifestazioni allergiche non oculari: rinite (30,1%), eczema (16,3%), asma (14,6%) e orticaria (4,9%) [21]. L'associazione VKC e atopia varia tra il 15% e il 60% ed è molto più basso in Africa [31,32]. La VKC interessa congiuntiva e cornea e ne sono note tre forme cliniche: limbare, tarsale e mista. È bilaterale nel 96,7% dei casi; le rarissime forme monolaterali sono più spesso tarsali [21,33].

EZIOPATOGENESI

Dal punto di vista eziopatogenetico, analizzando la composizione del film lacrimale e le biopsie corneali, la VKC è caratterizzata da un'infiammazione cronica Th1 e Th2 mediata, che coinvolge eosinofili, linfociti e cellule strutturali.
Nelle lacrime dei pazienti con VKC attiva si trovano mediamente da 10.000 a 200.000 cellule. Di queste, il 45% sono eosinofili, il 35% neutrofili, il 15% linfociti e il 5% macrofagi. Basofili e mastcellule sono, invece, molto rari. Tra i linfociti, i CD4+ variano tra l'1,5 e il 7%. Il 67% dei bambini con VKC presenta nelle lacrime linfociti T CD4+/IL-4+ (Th2), il 17% linfociti T CD4+/ IL-4+/INFγ+ (Th0), l'8% linfociti T CD4+INFγ+ (Th1) [34]. Esistono per ora solo ipotesi sulla reale eziopatogenesi della malattia stessa e dei suoi segni tipici, quali i noduli di Trantas e le papille tarsali, chiamando in causa diversi meccanismi sia immunologici che endocrinologici, ambientali e/o genetici variamente rappresentati tra loro [35]. L'ultima ipotesi patogenetica fa riferimento a un meccanismo di autofagia analogo a quello ipotizzato nell'asma e nell'infiammazione allergica in generale [36,37] che porterebbe al rimodellamento dei tessuti coinvolti [38]. Il TNF-α innesca l'autofagia in varie cellule, inclusi gli osteoclasti, le cellule epiteliali, le cellule leucemiche linfoblastiche T, le cellule del muscolo scheletrico e le cellule muscolari lisce vascolari, attivando la via dell'"inflammosoma" a seconda del contesto cellulare [38,39]. Il TNF-α, aumentato nei tessuti congiuntivali dei pazienti con VKC, sembrerebbe essere la citochina proinfiammatoria con un ruolo chiave. Infatti il TNF-α, aumentando l'espressione delle proteine LC3BI, LC3BII e del rapporto LC3BII/LC3BI nelle colture VKC-CF, indurrebbe l'autofagia e la soppressione del rilascio ulteriore di TNF-α dai fibroblasti congiuntivali, attenuando così le risposte infiammatorie e riducendo la secrezione di citochine proinfiammatorie, incluso lo stesso TNF-α a livello congiuntivale [40].

DIAGNOSI

La diagnosi di VKC si basa su:
1. anamnesi;
2. esame obiettivo;
3. indagini di laboratorio.

1) Anamnesi

La raccolta anamnestica deve essere orientata sia alla valutazione dei sintomi riferiti dal bambino e dai genitori con particolare attenzione alla loro comparsa e durata, che alle terapie effettuate. Un bambino affetto da VKC si presenta con prurito oculare, fotofobia, secrezione oculare, lacrimazione e sensazione di corpo estraneo. L'intensità dei sintomi è molto variabile, così come la loro combinazione. Essi insorgono tipicamente in primavera, per poi andare incontro a un caratteristico peggioramento con l'avvento della stagione estiva, specialmente in concomitanza con soggiorni marini o montani, spesso indipendentemente dalla presenza di aeroallergeni, verso cui solo circa il 50% dei bambini con VKC risulta, essere sensibilizzato [21,41]. All'esordio della malattia i sintomi possono essere di breve durata e sporadici, in particolare nei mesi più caldi dell'anno, per poi diventare progressivamente più persistenti tra la primavera e l'autunno in 2-3 anni. Spesso, la manifestazione clinica lieve iniziale passa inosservata e va incontro a risoluzione in seguito a terapie locali di breve durata, generalmente intraprese da medici consultati in modo estemporaneo durante il periodo estivo, che correlano la sintomatologia a congiuntiviti allergiche comuni (SAC). La risoluzione della sintomatologia in autunno porta i pazienti e/o i loro genitori a non consultare nemmeno il medico curante, fino alla ricomparsa dei sintomi nell'anno successivo, conducendo spesso a un ritardo nella diagnosi.
La VKC deve essere sospettata:
- quando la sintomatologia insorta in primavera persiste e/o peggiora in estate con l'aumento dell'esposizione al sole;
- quando l'utilizzo di antistaminici nell'ipotesi diagnostica di congiuntiviti allergiche classiche sortisce scarsi effetti;
- quando l'esecuzione di indagini allergologiche epicutanee e/o ematochimiche (IgE totali, IgE specifiche) risultano spesso negative;
- quando i sintomi oculari persistono in luoghi o periodi in cui gli allergeni, cui i pazienti sono risultati sensibilizzati, sono assenti o a concentrazioni molto basse.

Nei casi più severi la sintomatologia in inverno persiste solitamente attenuata nel 23% dei casi, ma si verificano recrudescenze invernali anche nel 60% dei casi [42,43]. Il prurito è il sintomo sempre presente; la fotofobia è molto frequente e può peggiorare in presenza di agenti atmosferici e/o inquinanti ambientali *indoor* e *outdoor* (vento, polvere, neve, luci alogenate, neon e schermi luminosi), fino a richiedere l'utilizzo di occhiali da sole anche al chiuso. Quando è molto intensa, devono essere sempre escluse lesioni corneali con una visita oculistica accurata della camera anteriore dell'occhio. I bambini affetti dalle forme più severe, se non adeguatamente trattati, sono costretti a vivere al buio senza poter svolgere le normali attività.
La sintomatologia è riassunta in Tabella I.

2) Esame obiettivo

L'obiettività generale e quella oculare sono importanti per confermare il sospetto diagnostico, così come l'esame obiettivo oculare clinico e strumentale sono indispensabili per la diagnosi di VKC e utili per un corretto follow-up della malattia.
Di solito l'esame obiettivo nella VKC dimostra la presenza di:

- *iperemia congiuntivale* sclerale e tarsale (dall'86 al 90% dei casi);
- *papille tarsali* [44]: sono elementi rilevati, iperemici, con un canale vascolare centrale, che si formano in caso di infiammazione prolungata, spesso accompagnata dalla presenza di ciglia lunghe [45]. Sono presenti in circa il 90% dei casi, sempre a livello della congiuntiva tarsale superiore. Si osservano con l'eversione della palpebra superiore [12]: le papille più grandi sono chiaramente visibili anche a occhio nudo; quando sono numerose, la congiuntiva assume un aspetto "ad acciottolato" (Fig. 1). In rari casi sono state descritte anche a livello tarsale inferiore [46], come avviene abitualmente nella AKC. In base alla dimensione si distinguono in micro-papille (< 1 mm), macro-papille (1-3 mm) e papille giganti (> 3 mm) [47];
- *noduli di Trantas* [44]: sono i caratteristici segni della VKC, caratterizzati da aggregati di cellule epiteliali ed eosinofili che si accumulano a livello del *limbus* peri-corneale conferendo l'aspetto nodulare gelatinoso caratteristico (Fig. 2).

Le tre forme note, tarsale, limbare e mista, dipendono dalla presenza di papille tarsali al canto palpebrale superiore (tarsale), di noduli di Trantas perilimbari (limbare) o di entrambi (mista) [47].

TABELLA I. Sintomi presenti in VKC.

Prurito, sempre presente
Fotofobia
Secrezione mucosa biancastra al risveglio, che ostacola l'apertura dell'occhio
Lacrimazione
Bruciore
Sensazione di corpo estraneo, per l'irregolarità della superficie congiuntivale e l'abbondante secrezione mucosa
Dolore, se è interessata la cornea. In caso di ulcere a scudo, però, la cornea è coinvolta, ma il paziente non sempre riferisce dolore

FIGURA 1. Papille congiuntivali tarsali.

FIGURA 2. Iperemia congiuntivale bulbare e noduli di Trantas.

3) Indagini di laboratorio

Oltre alle indagini allergologiche per valutare lo stato atopico del paziente con sospetta VKC (prick test, IgE specifiche per allergeni inalanti, ecc.), i maggiori problemi in campo oculare sono rappresentati dalla difficoltà nella raccolta delle lacrime (pochi microlitri) nell'esecuzione dell'esame citologico (*brushing*) [34,48,49] e istologico (biopsia) congiuntivale [40]. Nessuna citochina risulta a oggi un sicuro marcatore di patologia, pur con lo sviluppo recente di tecniche che consentono di misurare diversi mediatori in un campione di pochi microlitri di secreto lacrimale [50]. Le citochine IL-4, IL-5, IL-13 di tipo Th2 sono aumentate rispetto al controllo in tutte le forme allergiche ma soprattutto nella VKC. Anche l'IFNγ, tipica citochina Th1, è aumentata nelle forme più severe di VKC

e AKC, a dimostrazione di un meccanismo infiammatorio complesso alla base di queste patologie oculari [51]. L'IL-8, ad esempio, è risultata aumentata nella congiuntivite giganto-papillare (GPC) dove il microtrauma, dovuto all'uso di lenti a contatto, sarebbe all'origine della reazione infiammatoria. Anche citochine proinfiammatorie quali IL-1, IL-6 e TNFα risultano aumentate nel liquido lacrimale. Fra le chemochine, l'eotassina risulta particolarmente elevata nella VKC e risulta correlata con i livelli di IL-5 e IL-4. I livelli sia di eotassina-1 che di eotassina-2 sono risultati elevati nella VKC e nella AKC [52-54]: la prima viene prodotta da fibroblasti congiuntivali stimolati con IL-4 e TNF, non dalle cellule epiteliali congiuntivali, invece l'eotassina-2 verrebbe prodotta principalmente da monociti e macrofagi.

L'ultima ipotesi che fa riferimento a un possibile meccanismo di autofagia messo in atto dal TNFα, sembra essere promettente per giungere a una conclusione sui meccanismi eziopatologici di base della VKC [40]. Resta tuttavia ancora difficile porre diagnosi di malattia allergica oculare o in particolare di VKC con un singolo marker dosabile in circolo e soprattutto a livello locale congiuntivale. Ancora oggi la clinica deve guidare verso l'esecuzione di esami clinici e di laboratorio che possano confermare il sospetto diagnostico o indirizzarci verso ipotesi alternative alla VKC.

COMPLICANZE

Anche se generalmente la malattia è auto-limitantesi, un bambino affetto da VKC severa può sviluppare gravi complicanze e progressivo calo del visus, fino alla cecità [30]. La visita oculistica con la lampada a fessura è fondamentale, oltre che per evidenziare e studiare l'evoluzione delle papille tarsali e dei noduli di Trantas, anche per individuare la cheratite punctata, l'ulcera a scudo, la neovascolarizzazione corneale, il simblefaron, il cheratocono, lo pseudogerontoxon. La gran parte delle complicanze sono causate dalla progressione della malattia scarsamente controllata, ma sono temibili anche quelle legate alla terapia steroidea prolungata.

PROGRESSIONE DELLA MALATTIA

La VKC se non viene adeguatamente trattata può portare allo sviluppo di:

- *Cheratite punctata:* è una manifestazione non specifica, che, infatti, può essere causata anche da congiuntiviti virali, blefariti, cheratite secca, tracoma, esposizione a raggi ultravioletti, abuso di lenti a contatto, farmaci sistemici o topici e tossicità da conservanti. È caratterizzata da piccoli difetti epiteliali multipli, fini e punteggiati. Alla lampada a fessura la cornea appare sfocata, nebulosa, con molteplici lesioni puntiformi che si colorano con la fluoresceina. Il loro numero è molto variabile, potendo spaziare da una a molte centinaia. A volte confluiscono, formando aree fluorescenti e impedendo il riconoscimento della lesione elementare. Secondo uno studio indiano di Iqbal [55], la cheratite punctata colpisce il 45% dei soggetti con VKC. Si manifesta con lacrimazione, fotofobia e lento calo del visus.
- *Ulcera a scudo* (Fig. 3): è un'ulcera superficiale, non dolente, che si forma nella parte superiore della cornea. L'incidenza è variabile, dal 3 al 20% [57]. L'ulcera compare soprattutto nei periodi di maggiore intensità della sintomatologia ed è una temibile complicanza [56]. Essa, infatti, impiega mesi a riepitelizzare e può esitare in astigmatismo elevato, cheratocono, ambliopia o perforazione corneale (più raramente).
- *Pseudogerontoxon* (Fig. 4): tipico di AKC e VKC, può insorgere nella malattia limbare ricorrente. È simile al gerontoxon, un riscontro comune nell'anziano, ma senza valenza patologica, formato dalla deposizione di lipidi in periferia e frequente anche nei soggetti con ipercolesterolemia familiare. Lo pseudogerontoxon è un deposito localizzato di lipidi, causato dalla prolungata iperemia e dall'alterata permeabilità del *limbus* secondaria allo sviluppo di noduli di Trantas [57].
- *Neovascolarizzazione corneale:* l'infiammazione cronica porta a neovascolarizzazione superficiale periferica, soprattutto superiore. Il termine "neovascolarizzazione corneale" si riferisce alla crescita di vasi sanguigni nella cornea, normalmente avascolare per

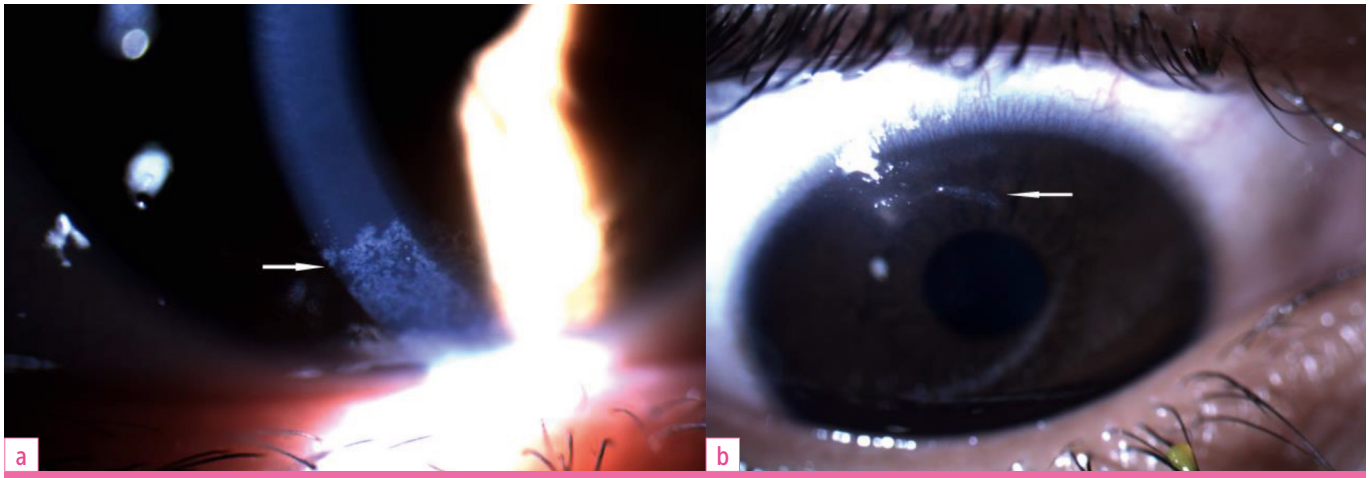


FIGURA 3. Cheratite punctata visualizzata alla lampada a fessura (a) ed esiti di ulcera corneale a scudo (b).

FIGURA 4. Pseudogerontoxon.

permettere un miglior passaggio della luce e una visione ottimale. Purtroppo, la terapia farmacologica con steroidi topici, ha efficacia limitata e importanti effetti collaterali, come l'aumento della pressione intraoculare e la comparsa di cataratta sottocapsulare posteriore. Talvolta, una neovascolarizzazione corneale grave può portare alla formazione di cicatrici corneali, e in questi casi può rendersi necessario il trapianto di cornea.

- *Cheratite microbica:* la sovrinfezione è causata dal persistente difetto epiteliale, dall'alterazione dello stato immunologico indotto dalla malattia e dall'uso di steroidi, dal ridotto livello di lattoferrina (batteriostatica) e dall'anomala composizione in immunoglobuline del film lacrimale [58]. La cheratite microbica si instaura principalmente su ulcere a scudo ricorrenti, interessandone fino al 10% dei casi. I batteri più coinvolti sono: *Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pneumoniae*, i *Corynebacteria*, *Neisseria meningitidis*, *Klebsiella pneumoniae* e i *Brevibacteria* [59].
- *Cheratocono*: è una patologia progressiva in cui la cornea assume una forma conica irregolare, secondaria all'assottigliamento stromale e alla protrusione corneale [60]. L'infiammazione oculare che si viene a creare nei soggetti con VKC riduce, infatti, la resistenza della cornea alle forze di tensione, sia interne sia esterne [61]. Il cheratocono è descritto in percentuali variabili dal 2 al 27% [42] in bambini affetti da VKC, ma si tratta soprattutto di un assottigliamento dello spessore corneale, il più delle volte a carattere non evolutivo, inducente un astigmatismo irregolare talora di grado elevato, con conseguente deficit visivo difficilmente correggibile con le lenti.
- *Carenza di cellule staminali limbari*: l'infiammazione oculare cronica protrattasi per anni e il frequente sfregamento oculare sulle papille giganti della congiuntiva tarsale superiore, contribuiscono a danneggiare i progenitori delle cellule epiteliali limbari. Le cellule staminali limbari presiedono alla differenziazione e proliferazione delle cellule epiteliali corneali: sono dei centri germinativi da cui traggono origine le cellule che andranno a ricoprire e proteggere la cornea. Qualsiasi condizione che provochi la distruzione di tali cellule esita nella mancata riepitelizzazione corneale con conseguenze gravi che vanno dalla neovascolarizzazione corneale fino alla perforazione. Il deficit di cellule staminali che si sviluppa nella VKC limbare può, quindi, causare neovascolarizzazione, infiammazione stromale cronica, difetti epiteliali persistenti e involuzione dell'epitelio congiuntivale sulla superficie corneale (la cicatrizzazione corneale è una delle cause più frequenti di perdita della vista) [62].

COMPLICANZE IATROGENE

I soggetti con VKC possono sviluppare anche complicanze iatrogene, dovute a un trattamento prolungato con steroidi: insorgenza di ipertensione oculare, glaucoma ad angolo aperto e cataratta subcapsulare posteriore.

- *Ipertensione oculare e glaucoma*: la pressione intraoculare (IOP) dipende dal bilancio tra quantità di umore acqueo prodotto e quello che defluisce dall'occhio. L'incidenza di ipertensione intraoculare e glaucoma varia in base a:
  - frequenza del trattamento steroideo;
  - durata del trattamento: può variare da alcuni giorni (per trattare infiammazioni acute dell'occhio), alcune settimane (nel postoperatorio), ad anni (per prevenire il rigetto corneale);
  - tipo di glucocorticoidi assunti e loro formulazione.

  I bambini sono più soggetti, rispetto agli adulti, ad aumenti della IOP in seguito a terapia steroidea [63], e più del 60% di essi è steroid-*responder*.
- *Cataratta*: tra le cataratte indotte dall'assunzione di farmaci, la cataratta indotta dal cortisone assume grande rilevanza a causa del largo impiego dei cortisonici in medicina. La cataratta indotta dagli steroidi differisce dagli altri tipi di cataratta per la sua origine, per la sua peculiare collocazione anatomica e per il suo aspetto. Per quanto riguarda la collocazione anatomica, la cataratta da cortisone si forma sempre nella corteccia posteriore, proprio a contatto con la capsula, e per questo motivo essa prende il nome di cataratta sottocapsulare posteriore (PSC). La PSC presenta una forma irregolare e una struttura disomogenea costituita da granuli bianco-giallastri opachi intervallati da spazi vuoti molto piccoli. La PSC insorge generalmente in entrambi gli occhi e nel medesimo intervallo temporale [64]. Nei bambini la cataratta sembra svilupparsi prima e per dosaggi minori rispetto agli adulti [65], regredendo dopo la sospensione dello steroide, a differenza di quanto accade in età adulta [66].

STADIAZIONE

Esistono numerose classificazioni di stadiazione della VKC, sulle quali i centri esperti basano la propria terapia. Spesso l'esperienza di ciascun Centro si traduce in una classificazione e in una stadiazione (Tabb. II-VI) che si estrinseca in un approccio terapeutico diverso da quello di un altro centro [23,47,54,67-69]. Tutte, comunque, tengono conto sia dei segni di malattia sia dei sintomi riferiti, ma sarebbe auspicabile una classificazione condivisa da tutti i centri specialistici.

La stadiazione della malattia è importante per definire la terapia e valutarne l'efficacia. Se, infatti, un approccio diagnostico-terapeutico può essere in parte giustificato dalla diversa fenotipizzazione della malattia alle diverse latitudini e località, dall'altro determina una difficoltà nell'approccio alla malattia da parte di professionisti meno esperti, che si trovano a dover affrontare una malattia senza riferimenti terapeutici condivisi non solo a livello mondiale, ma spesso anche nazionale [12,68,70,71].

TABELLA II. Classificazione di Bonini [47]. A differenza della successiva classificazione proposta da Keklicki, Bonini ha preferito attribuire maggiore importanza alla presenza delle papille, con un punteggio massimo, sommando gli scores attribuibili alla presenza di micropapille e papille giganti, di 6, il doppio rispetto a quello attribuibile secondo la stadiazione di Keklicki.

TABELLA IIa. Sintomi secondo Bonini (punteggio massimo 15).

	0	1	2	3
Bruciore	Assente	Lieve	Moderato	Grave
Fotofobia	Assente	Lieve	Moderata	Grave
Lacrimazione	Assente	Lieve	Moderata	Grave
Prurito	Assente	Lieve	Moderato	Grave
Sensazione di corpo estraneo	Assente	Lieve	Moderata	Grave

TABELLA IIb. Segni secondo Bonini (punteggio massimo 11).

	0	1	2	3
Iperemia	Assente	Lieve	Moderata	Grave
Papille	Assenti	< 0,3 mm	0,3 mm-1 mm	1 mm-3 mm
Papille giganti	Assenti	3 mm-4 mm	4 mm-6 mm	< 6 mm
Noduli di Trantas	Assenti	Presenti	-	-
Infiltrati corneali	Assenti	Presenti	-	-

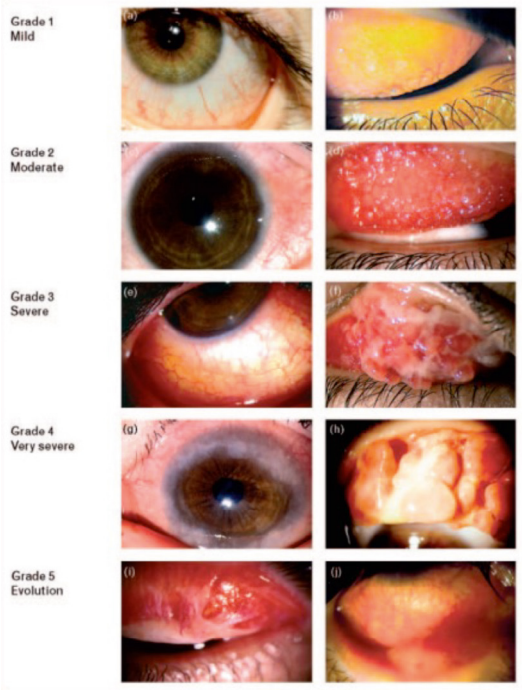


TABELLA IIc. Grado di malattia secondo Bonini.

Grado	Sintomi	Iperemia congiuntivale	Secrezione	Papille	Noduli di trantas	Interessamento corneale
0	Assenti	Assente o lieve	Assente	Lievi - moderate	Assenti	Assente
1	Lievi e occasionali	Lieve	Assente o lieve	Lievi - moderate	Assenti	Assente
2a	Sintomi intermittenti lievi - moderati	Lieve	Lieve	Lievi, moderate o gravi	Assenti	Assente
2b	Sintomi persistenti lievi - moderati	Lieve - moderata	Lieve - moderata	Lievi, moderate o gravi	Assenti	Cheratite punctata superficiale
3	Sintomi persistenti moderato - severi	Moderato - grave	Moderato - grave	Moderate o gravi, con iniezione congiuntivale o tumefazione	Alcuni	Cheratite punctata superficiale
4	Sintomi persistenti severi	Moderato - grave	Grave	Moderate o gravi con iniezione congiuntivale o tumefazione	Numerosi	Erosione corneale o ulcera
5	Assenti o lievi e occasionali	Assente o lieve	Assente	Fibrosi da lieve a severa	Assenti	Assente

TABELLA IId. Descrizione del grado di VKC. In base alla classificazione di Bonini, si definisce: 1) VKC lieve, se il punteggio era compreso tra 4 e 8; 2) VKC moderata, con un punteggio compreso tra 9 e 16; 3) VKC grave, se lo score superava i 16 punti.

Grado di VKC	Descrizione
Grado 0, quiescente	VKC era presente in passato, ma, al momento della visita, il paziente è asintomatico, non c'è iperemia congiuntivale (o è lieve) e la cornea è indenne. Possono esserci papille (da 1 a 3), ma non sono infiammate
Grado 1, lieve intermittente	Il paziente riferisce sintomi, come prurito o fotofobia, in primavera. I sintomi sono occasionali, ma di breve durata e ben tollerati. La lieve infiammazione oculare causa modesta iperemia, ma assenza di coinvolgimento corneale. Possono esserci da 1 a 3 papille o comparire papille giganti
Grado 2, moderato	Si divide in ulteriori due gruppi in base alla gravità dei sintomi e all'interessamento corneale
2A, moderato intermittente	I sintomi sono gli stessi del grado 1, ma più frequenti e impattanti sulle attività quotidiane. Possono esserci secrezione e lacrimazione. Possono essere visibili papille di grado moderato o severo e iperemia congiuntivale, ma senza interessamento corneale
2B, moderato persistente	Il paziente è sintomatico ogni giorno durante la stagione. Sono quotidiani l'iperemia congiuntivale, la secrezione e il prurito. A volte è interessata la cornea, con cheratite puntata. Possono esserci papille di grado moderato-severo
Grado 3, severo	I sintomi sono quotidiani e le attività giornaliere sono compromesse dall'intenso prurito e fotofobia. Sono presenti iperemia di grado moderato-severo e secrezione, a volte accompagnate da noduli di Trantas. La cornea è alterata dalla cheratite puntata. Sono comuni papille congiuntivali di grado moderato-severo (3 o 4), iniezione congiuntivale e tumefazione
Grado 4, molto severo	Grave prurito e fotofobia sono presenti tutti i giorni, con secrezione mucosa. Sono comuni anche cheratite superficiale, erosioni corneali o ulcere. Sono presenti più di 3 noduli di Trantas, papille di grado moderato-severo (3 o 4), con iniezione congiuntivale e tumefazione
Grado 5, evoluzione	Il paziente ha sintomi occasionali durante la stagione. Possono esserci papille, ma la cornea è risparmiata. Sulla congiuntiva tarsale superiore o al fornice può esserci fibrosi

TABELLA IIe. Terapia in base al grado di VKC.

Grado 0	Non necessita di alcun trattamento
Grado 1	Possono essere usati con successo vasocostrittori topici o antistaminici
Grado 2A	Possono essere sufficienti farmaci antiallergici topici
Grado 2B	Necessita dell'applicazione quotidiana di antiallergici topici
Grado 3	Si può ricorrere a terapia sistemica con antistaminici o stabilizzatori dei mastociti quotidiani, oppure alla somministrazione di ciclosporina A 1-2% in collirio. In caso di ricorrenza, può essere utile un ciclo di corticosteroidi topici
Grado 4	La terapia è identica a quella proposta per il grado 3, ma necessita di cicli aggiuntivi di steroidi più frequenti per controllare adeguatamente i sintomi
Grado 5	Si dovrebbe ricorrere alla somministrazione di antistaminici topici o stabilizzatori dei mastociti

TABELLA III. Classificazione di Keklikci [67].

In base al punteggio così ricavato si definiscono:
- VKC lieve: < 3 punti in entrambe le scale per tutti e due gli occhi;
- VKC moderata: 3-4 punti in entrambe le scale per tutti e due gli occhi;
- VKC grave: ≥ 5 punti in entrambe le scale per tutti e due gli occhi.

TABELLA IIIa. Sintomi secondo Keklicki (punteggio massimo 15).

	0	1	2	3
Prurito	Assente	Occasionale desiderio di strofinare o grattare gli occhi	Frequente bisogno di strofinare o grattare gli occhi	Costante bisogno di strofinare o grattare gli occhi
Lacrimazione	Normale	Sensazione di pienezza del sacco congiuntivale, ma senza la fuoriuscita di lacrime dal margine palpebrale	Intermittente, rara fuoriuscita di lacrime dal margine palpebrale	Costante, o quasi, fuoriuscita di lacrime dal margine palpebrale
Discomfort (bruciore, sensazione di corpo estraneo)	Assente	Lieve	Moderato	Grave
Secrezione	Non secrezioni anomale	Piccola quantità di secrezione mucosa	Moderata quantità di secrezione mucosa; presenza di croste al risveglio	Palpebre incollate tra loro al risveglio
Fotofobia	Assente	Lieve difficoltà alla luce	Difficoltà moderata, necessità di indossare occhiali scuri	Fotofobia estrema, obbliga il paziente a stare al chiuso

TERAPIA

Terapia non farmacologica

La terapia non farmacologica si basa su norme comportamentali e sull'utilizzo di lacrime artificiali.

Norme comportamentali

È importante educare il paziente e i genitori sulla natura cronica, ricorrente e spesso autorisolutiva della patologia, con la necessità di controllare le manifestazioni cliniche in modo che non evolvano verso quelle più gravi.
Poiché la riacutizzazione può essere scatenata anche da stimoli aspe-

TABELLA IIIB. Segni secondo Keklicki (punteggio massimo 18).

	0	1	2	3
Iperemia congiuntivale bulbare	Assente	Lieve	Moderata	Grave
Papille congiuntivali tarsali	Assenti	Lieve ipertrofia papillare	Moderata ipertrofia papillare con edema della congiuntiva palpebrale e indistinta visione dei vasi tarsali	Grave ipertrofia papillare, impedisce la visione dei vasi tarsali profondi
Cheratite punctata	Nessuna evidenza di cheratite punctata	Cheratite punctata in un quadrante	Cheratite punctata in due quadranti	Cheratite punctata in tre o più quadranti
Neovascolarizzazione corneale	Nessuna evidenza di nuovi vasi	Presenza di nuovi vasi in un quadrante	Presenza di nuovi vasi in due quadranti	Presenza di nuovi vasi in tre o più quadranti
Cicatrizzazione congiuntivale superficiale	Assente	Presenza di fibrosi subepiteliale	Presenza di uno scorcio del fornice	Simblefaron
Blefarite (iperemia e edema della cute palpebrale con disfunzione delle ghiandole di Meibomio)	Nessuna evidenza di blefarite	Presenza di lieve rossore ed edema della palpebra con disfunzione delle ghiandole di Meibomio	Moderata infiammazione con iperemia, croste, desquamazione della palpebra	Grave infiammazione con screpolature, perdita di ciglia ed edema della palpebra

TABELLA IV. Classificazione di Shoji 2009 [54]. Questa classificazione non è specifica per la VKC, ma è utilizzata anche per le altre forme di congiuntiviti allergiche, e non aiuta a discriminarle tra loro. Shoij nel 2009 ha proposto il sistema "*5-5-5 exacerbation grading scale*", che assegna:

1) 100 punti per ognuno dei seguenti reperti:
a) papille giganti attive
b) infiltrato perilimbare
c) cheratite esfoliativa
d) ulcera a scudo
e) papille nella congiuntiva tarsale inferiore
2) 10 punti per ognuno dei seguenti reperti:
a) blefarite
b) papille tarsali superiori ad acciottolato
c) noduli di Trantas
d) edema della congiuntiva bulbare
e) cheratite superficiale
3) 1 punto per ognuno dei seguenti reperti:
a) papille tarsali superiori
b) papille palpebrali inferiori
c) iperemia tarsale
d) iperemia bulbare
e) lacrimazione

cifici, come la luce solare, il vento e l'acqua salata, è importante, sepur non sufficiente, la prevenzione. Il paziente dovrebbe:

- evitare il contatto con potenziali allergeni, come piante e fiori;
- ridurre al minimo la permanenza in luoghi ad alto irraggiamento solare, come l'alta montagna in inverno e primavera e il mare in estate;
- usare occhiali da sole;
- applicare sugli occhi impacchi freddi, utili per ridurre il prurito;
- utilizzare lacrime artificiali, in grado di rimuovere, o quanto meno diluire, gli allergeni presenti sulla superficie oculare;
- lavare frequentemente mani, volto e capelli, soprattutto prima di andare a letto.

Lacrime artificiali

Le lacrime artificiali sono soluzioni sterili, a base di sostanze viscose, in grado di trattenere l'umidità sulla superficie dell'occhio; sono disponibili in forma di collirio, gel e pomate, e simulano la composizione naturale delle lacrime.

Le lacrime artificiali sono utili nella VKC perché:

- "lavano via" gli allergeni dalla superficie oculare;
- alleviano i sintomi della secchezza oculare causata dalla malattia.

Sono, però, insufficienti nel controllare la sintomatologia, se non nelle forme più lievi: devono quindi essere affiancate da terapie farmacologiche vere e proprie.

Terapia farmacologica

Colliri "da banco"

Non sono ancora state definite linee guida sulla terapia farmacologica

TABELLA V. Classificazione di Gokhale [68].

Valuta la presenza di noduli di Trantas, papille ad acciottolato, cheratite punctata, micro- e macroerosioni epiteliali per classificare la malattia in 4 gradi di severità:
1) lieve;
2) moderata;
3) severa;
4) accecante.
Se i sintomi si manifestano meno di 4 volte all'anno con completa remissione della sintomatologia per almeno 3-4 mesi, la VKC è definita intermittente. Se, al contrario, i sintomi sono presenti tutto l'anno, con un periodo libero da malattia inferiore a un mese, la VKC è definita cronica.

TABELLA Va. Sistema di classificazione clinica.

Classificazione clinica	Lieve	Moderata intermittente	Moderata cronica	Grave	Accecante
Sintomi	✓	✓	✓	✓	✓
Papille	✓	✓	✓	✓	✓
Punti Horner-Trantas	X	✓	✓	✓	✓
Fini erosioni punctate superficiali epiteliali	X	✓	✓	✓	✓
Infiammazione limbare focale (< 6 ore)	X	✓	✓	✓	✓
Congiuntiva tarsale ad acciotolato	X	X	✓	✓	✓
Infiammazione limbare anulare (> 6 ore)	X	X	X	✓	✓
Erosioni punctate superficiali epiteliali e cheratite punctata superficiale	X	X	X	✓	✓
"Granuloma" superficiale	X	X	X	✓	✓
Infiltrato del "panno"limbare	X	X	X	✓	✓
Macroerosioni	X	X	X	✓	✓
Ulcera a scudo	X	X	X	X	✓
Carenza di cellule staminali limbali con congiuntivizzazione vascolare corneale/cicatrice tarsale	X	X	X	X	✓

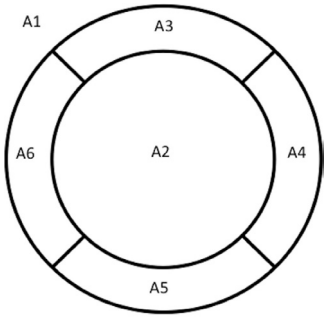
ottimale. Bisogna considerare la severità di malattia e individuare il trattamento migliore per ciascun paziente.
I più usati sono i farmaci sintomatici, come gli antistaminici, gli stabilizzatori dei mastociti e i cortisonici topici. Agiscono, però, solo da terapia palliativa, non rimuovendo la complessa risposta immune alla base della VKC e il perpetuarsi dell'infiammazione oculare. Alla sospensione della terapia la malattia quindi recidiva.
I farmaci più utilizzati nel trattamento della VKC sono [11]:

- *stabilizzatori mastocitari topici*: sodio cromoglicato, nedocromil, lodoxamide, acido spaglumico;
- *antistaminici topici*: levocabastina, emedastina;
- *stabilizzatori mastocitari/antistaminici topici*: sodio cromoglicato + clorfenamina, ketotifene, olopatadina, epinastina, azelastina;
- FANS topici: indometacina, ketorolac, diclofenac;
- *steroidi topici* soli o in associazione con vasocostrittori o antibiotici: idrocortisone, clobetasone, clobetasone + tetrazolina, fluorometolone, fluorometolone + tetrazolina, loteprednololo, rimexolone, prednisolone, desametasone, desametasone + clorfenamina, desametasone + tetrizolina, betametasone + cloramfenicolo.

Nelle forme lievi o moderate può essere sufficiente il trattamento antistaminico topico (ketotifene, olopatadina, azelastina) iniziato prima del previsto esordio dei sintomi, associato a brevi cicli di corticosteroidi. Oltre agli antistaminici, sono stati utilizzati anche gli inibitori della degranulazione mastocitaria (sodiocromoglicato, nedocromil) e gli antinfiammatori non-steroidei (lodoxamide).
Questi farmaci sono utili soprattutto nelle fasi iniziali e finali della malattia. È opportuno valutare l'efficacia di tali farmaci nei singoli pazienti, prendendo successivamente in considerazione l'impiego di immunosoppressori per via topica, in caso di mancata risposta alle terapie standard. I corticosteroidi topici sono una delle terapie più effi-

TABELLA VI. Classificazione topografica delle lesioni corneali di Leonardi: sistema VKC-CLEK [69].

Il VKC-*Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus study* (CLEK) (VKC-CLEK) *scores* viene proposto per valutare il coinvolgimento limbare (A1). Esso divide la cornea e il limbus in 5 aree (da A2 ad A6). Per l'area centrale è previsto uno score di severità che spazia da 0 a 4, mentre per ogni area limbare un punteggio da 0 a 1. Se la somma dei vari punteggi è inferiore a 3, la VKC è definita lieve, tra 3 e 6 moderata, sopra i 6 severa.



A1= A2+(A3+A4+A5+A6)
A2 area = Total area A3+A4+A5+A6

TABELLA VIa. Studi in vivo con ciclosporina in collirio.

BenEzra	1986	2%		VKC	6 settimane	46
Secchi	1990	2%	Olio	VKC	4-9 mesi	47
Pucci	2002	2%	Olio	VKC	4 volte al giorno per 4 mesi	48
Akpek	2004	0,05%	Lacrimart	AKC	4-6 volte al giorno per 1 mese	49
Kilic	2006	2%	Lacrimart	VKC	5 volte al giorno per 14 settimane	50
Spadavecchia	2006	1% e 1,25%	Lacrimart	VKC	4 volte al giorno per 4 mesi	51
Oczam	2007	0,05%	Lacrimart	VKC, AKC	2-4 volte al giorno per 6 mesi	52
Pucci	2010	1-2%	Lacrimart	VKC	2-4 volte al giorno per 2-7 anni	39
Lambiase	2011	0,05% e 0,025%	Olio	VKC	2 volte al giorno per 6 mesi	53
Takamura	2011	0,1%		VKC		54
Keklicki	2014	0,05%	Lacrimart	VKC	4 volte al giorno 4 settimane	21
Yucel	2016	0,05%	Lacrimart	VKC	4 volte al giorno per 3 mesi	55
Leonardi	2019	0,1%	Emulsione cationica	VKC	2-4 volte al giorno	56

TABELLA VIb. Studi in vivo con tacrolimus in collirio.

Vichyanond	2004	0,1%	Unguento	VKC	1-2 volte al giorno per 1 mese	57
Miyazaki	2008	0,02%	Unguento	VKC, AKC	1-4 volte al giorno per 26 mesi	58
Ohashi	2010	0,1%	Lacrimart	VKC, AKC	2 volte al giorno per 1 mese	59
Kheirkhah	2011	0,005%	Lacrimart	VKC	4 volte al giorno per 10 mesi	60
Labcharoenwongs	2012	0,1%	Unguento	VKC	2 volte al giorno per 2 mesi	15
Fukushima	2014	0,1%	Lacrimart	VKC, AKC	2 volte al giorno per 6 mesi	61
Pucci	2015	0,1%	Lacrimart	VKC	3 volte al giorno per 3 settimane	62
Al-Amri	2016	0,1%	Unguento	VKC	Variabile	63
Chatterjee	2016	0,03%	Unguento	VKC	3 volte al giorno per 3 mesi	64
Barot	2016	0,1%	Unguento	VKC, AKC	2 volte al giorno per 3 mesi	65
Shoughy	2017	0,1%	Lacrimart	APS-1	2 volte al giorno per 26 mesi	66
Miyazaki	2017	0,1%	Lacrimart	VKC, AKC	2 volte al giorno per 3 mesi	67

caci nel controllare segni e sintomi della VKC. È importante ricordare, infatti, che la VKC risponde sempre al trattamento con cortisonici: in presenza di un mancato miglioramento in pochi giorni, quindi, bisogna considerare, tra le altre, sovrainfezione batterica o virale e inviare subito il bambino/a dallo specialista.
Comunque, poiché possono avere seri effetti collaterali, i corticosteroidi non sono la terapia di prima linea e non possono essere usati a lungo. Gli steroidi di ultima generazione, di superficie (esempio loteprednolo acetato e rimexolone), sembrano essere i più sicuri ma la loro efficacia nelle forme più gravi deve essere valutata attentamente.
Nell'uso quotidiano vengono utilizzati cortisonici locali sia di superficie sia diffondenti agli strati più profondi, con schemi terapeutici estremamente diversi: dalla terapia a scalare in 2-3 settimane, a brevi cicli di 3-5 giorni ripetibili distanziati tra loro, a cortisonici a basso dosaggio 1 volta al dì per lunghi periodi dopo un ciclo a scalare di 1-3 settimane. Lo schema più adeguato sembra essere quello dei brevi cicli di 3-5 giorni, che quando devono essere utilizzati a distanza di pochi giorni tra loro per la recrudescenza della sintomatologia sono il segno della necessità di intervenire con altri farmaci. I brevi cicli di "salvataggio" vengono utilizzati anche in corso di terapia con inibitori della calcineurina, che sono farmaci, definiti appunto anche "risparmiatori" di cortisonici. A volte vengono utilizzati anche cortisonici per os a basso dosaggio: benché indubbiamente efficaci, non sono quasi mai utilizzati nel trattamento della VKC per l'alto rischio di sviluppare complicanze sistemiche.

IMMUNOMODULATORI

Preparazioni galeniche

Ciclosporina

La ciclosporina (denominata anche ciclosporina A,CsA) è un polipeptide ciclico composto da 11 aminoacidi. Svolge la sua azione sul sistema immune inibendo la calcineurina, una proteina di *signaling* intracellulare calcio-dipendente, legandone il suo recettore, la ciclofillina [72]. Tutte le evidenze disponibili indicano che la ciclosporina agisce sui linfociti in modo specifico e reversibile. A differenza degli agenti citostatici, essa non deprime l'emopoiesi e non altera la funzione dei fagociti.
La ciclosporina ha numerosi effetti favorevoli:

- inibisce l'attivazione dei linfociti T interferendo con i fenomeni di ipersensibilità cellulo-mediata;
- inibisce la produzione di IL-2 e dei suoi recettori;
- blocca il rilascio di istamina da parte di mastociti e basofili;
- riduce l'espressione degli antigeni del complesso di istocompatibilità di classe II a livello della superficie delle cellule del sistema immunocompetente.

Inoltre la ciclosporina:

- può interferire con le reazioni di ipersensibilità legate alla degranulazione delle mastcellule, con conseguente effetto anti-pruriginoso;
- riduce il livello di ECP e di eosinofili nelle lacrime, coinvolti nella formazione delle papille giganti e delle lesioni corneali (ulcera a scudo) della VKC;
- è in grado di penetrare nella congiuntiva, nella cornea e nella sclera dopo somministrazione topica;
- controlla rapidamente la flogosi e consente una riduzione dell'utilizzo di steroidi in oltre il 75% dei pazienti trattati fin dal settimo giorno di terapia, la quale va protratta per 4-6 mesi, per evitare possibili recidive nel giro di circa 2 mesi.

La ciclosporina è, però, cardio- e nefrotossica. Inoltre, essendo un immunosoppressore, aumenta il rischio di infezioni opportunistiche.
Rispetto ai corticosteroidi, la ciclosporina:

- non provoca alterazioni del cristallino;
- non aumenta la pressione oculare;
- non viene assorbita in modo significativo a livello sistemico attraverso la congiuntiva, come documentato dal fatto che i livelli ematici sono generalmente indosabili in questi pazienti.

Per questo motivo, è da anni utilizzata in formulazione topica in soggetti con VKC di gravità tale da richiedere l'utilizzo troppo frequente di corticosteroidi. Infatti, si è rivelata essere un farmaco ottimo nell'indurre la remissione di segni e sintomi di malattia [73], senza essere gravata dagli effetti collaterali propri degli steroidi. È vero che la ciclosporina può causare gravi effetti collaterali sistemici, ma in tutti i *trial* clinici finora pubblicati, la sua somministrazione topica si è rivelata essere molto sicura, in quanto l'assorbimento sistemico è pressoché nullo. A livello oculare, l'unico effetto avverso lamentato è il bruciore all'instillazione che, però, si risolve entro pochi minuti e tende a diminuire, se non a scomparire del tutto, dopo qualche settimana di applicazione.
Nei centri specializzati, vengono utilizzati colliri galenici a base di ciclosporina A proveniente dalla forma farmaceutica endovenosa diluita a varie concentrazioni (2% - 1% - 0,5% - 0,25%) in base alla gravità dei sintomi e dei segni e alla risposta clinica, con possibilità di diluizione in olio di oliva o di girasole sterile, in lacrime artificiali o in soluzione bilanciata [74].
La ciclosporina, essendo lipofilica, deve essere, infatti, disciolta in olio o alcool, ed è questo che causa l'irritazione oculare riferita dai pazienti. I solventi più utilizzati sono l'olio di oliva e le lacrime artificiali.
La dose tradizionalmente usata in Italia è una concentrazione di ciclosporina all'1%, ma si può arrivare fino al 2% nelle forme più gravi [75].
La somministrazione di ciclosporina per via oculare è stata testata in numerosi *trial* clinici in doppio cieco contro placebo, dimostrandosi molto efficace nel trattamento di VKC moderata e severa senza reazioni avverse significative già dalla fine degli anni Ottanta e nelle ultime due decadi [67,74,75]. Le concentrazioni di ciclosporina dimostratesi efficaci per uso topico negli studi citati variano dallo 0,05% al 2% (Tab. VIa). Il sintomo bruciore, causato dall'utilizzo di fiale di ciclosporina a uso endovenoso contenenti alcool per la preparazione galenica è stato superato da preparazioni con solventi a base di polietilen-glicole di olio di ricino (*polyoxyl castor oil*) e polivinilpirrolidone (PVP) e prive di alcool etilico con efficacia analoga a quella dei colliri suddetti che vanno sempre conservati a temperatura di frigorifero (5°C) [76].
La ciclosporina in collirio, assente dal commercio in Italia per la te-

rapia della cheratocongiuntivite Vernal, viene preparata da decenni come preparato galenico in concentrazioni dallo 0,5 al 2% e sono, quindi, considerati farmaci *off-label:* solo il 6 aprile 2006 la ciclosporina ha ricevuto la designazione di farmaco orfano per la Vernal dall'Agenzia Europea per i Medicinali (*European Medicines Agency*, EMA) e solo nella formulazione allo 0,1%. I farmaci galenici a base di ciclosporina sono invece abitualmente preparati in concentrazioni dallo 0,5 al 2% ed esistono diverse preparazioni di colliri galenici di ciclosporina con provata efficacia a concentrazioni tra lo 0,5 e il 2%.
La ciclosporina allo 0,1% ha ricevuto l'autorizzazione alla messa in commercio da parte dell'EMA nel luglio 2018, a seguito di una valutazione accelerata, basata sui dati di uno studio clinico di fase III condotto su 169 pazienti affetti da VKC [77].
Di 4 studi esistenti sul farmaco commercializzabile in Europa allo 0,1% per la terapia della Vernal, in una *review* del 2019 [70], solo lo studio di fase 3 VEKTIS [77] è multicentrico e ha coinvolto vari paesi europei ed extraeuropei con un trattamento in 3 bracci per 4 mesi bambini da 4 a 18 anni. Il follow-up in questo studio è stato di 12 mesi: durante tale periodo gli autori hanno analizzato i punteggi di gravità della malattia, i sintomi soggettivi e la necessità di una terapia steroidea osservando un miglioramento sia nei pazienti trattati con il farmaco per 4 volte al dì che per 2 volte al dì rispetto al placebo [78]. In Italia, il 2 ottobre 2020 è stato presentato il nuovo e unico farmaco registrato per la terapia della VKC severa a base di ciclosporina in collirio allo 0,1%, che non necessita di refrigerazione; è prodotto in flaconcini monodose ed è gratuito per l'età pediatrica, cioè fino a 18 anni, previa prescrizione da parte di Centri di riferimento e oftalmologi su disposizioni regionali, mentre il costo resta a carico del paziente in età adulta.

Tacrolimus

Il tacrolimus è un antibiotico macrolide derivato dalla fermentazione batterica dello *Streptomyces tsukubaensis*. Il suo nome deriva dall'unione delle parole "Tsukuba macrolide immunosuppressive".
Il tacrolimus agisce inibendo la produzione di IL-2, IL-3, IL-5, TNF-α e IFN-γ. Svolge la sua azione soprattutto sui linfociti T legando le FK506-*binding proteins* (come FKBP-12) [79]. Agisce anche su linfociti B, neutrofili e mastociti, il che ne spiega l'efficacia nella VKC [80].
Il tacrolimus:

- inibisce il segnale di trasduzione che porta alla trascrizione del gene dell'IL-2: in tal modo viene ostacolata la crescita dei linfociti CD4 Th2 in risposta ad antigeni estranei e, quindi, la sintesi di IgE;
- inibisce la secrezione di citochine, quali IL3 e IL4;
- attenua la congiuntivite allergica sperimentale e riduce la degranulazione mastocitaria se somministrato localmente nei ratti prima di un test di stimolazione congiuntivale;
- sembra essere più attivo del betametasone e del cromoglicato disodico quando somministrato per via sistemica;
- applicato localmente come pomata sulle palpebre di pazienti atopici, è efficace nel trattare la dermatite atopica grave palpebrale e potrebbe avere effetti benefici secondari anche sulla AKC. Il suo impiego fino a un anno non provoca reazioni avverse;
- in uno studio in aperto della durata di 4 settimane in 10 pazienti resistenti alle comuni terapie, tra cui la ciclosporina, il trattamento si è dimostrato efficace e sicuro anche a un follow-up di 2 anni [81].

Sia tacrolimus sia ciclosporina inibiscono, quindi, l'attivazione dei linfociti T calcineurina-dipendente, ma agendo su bersagli diversi. Il tacrolimus esercita, però, un'immunosoppressione 100 volte più potente. Esiste una percentuale di pazienti con VKC variabile dall'8 al 15% che è sostanzialmente resistente al trattamento con ciclosporina, almeno per i 3-4 mesi centrali del periodo primaverile-estivo [82].
Per questi casi, non responsivi alla ciclosporina, sono in corso studi di efficacia e sicurezza del trattamento con tacrolimus (o FK506) per via oculare preparato con modalità analoghe a quelle utilizzate per la ciclosporina, che finora hanno dato esiti favorevoli [80], tanto che il tacrolimus idrato è stato dichiarato farmaco orfano per la VKC dall'EMA il 12 ottobre 2010.
Il tacrolimus agisce sia contro i sintomi di malattia (prurito, iperemia, fotofobia, sensazione di corpo estraneo, lacrimazione) sia contro i segni (iperemia congiuntivale, papille, infiltrato limbare, noduli di Trantas, cheratite punctata superficiale.
Alla luce di tutti i *trial* clinici finora eseguiti, il tacrolimus sembra, in genere, ben tollerato; l'effetto indesiderato più comune è il bruciore oculare all'instillazione, dovuto alla presenza di alcool etilico a livello delle fiale di tacrolimus a uso endovenoso, spesso utilizzate nella preparazione dei colliri galenici (Tab. VIb), che vanno, anch'essi conservati a 5°C [76]. Essendo un immunosoppressore, aumenta, però, il rischio di infezioni corneali, se usato a lungo. Un ampio studio ha calcolato, infatti, una frequenza di infezione dello 0,35% [83]: si tratta, in genere, di cheratiti batteriche o erpetiche. È, quindi, importare monitorare i soggetti in terapia, soprattutto se affetti anche da dermatite atopica, più a rischio di infezione erpetica.
Il tacrolimus a livello sistemico è nefro e neurotossico, può causare ipertensione, alterato metabolismo del glucosio, infezioni, tumori maligni, diarrea e problemi gastrointestinali. Può provocare anche alopecia. Poiché l'assorbimento sistemico dopo somministrazione oculare è virtualmente nullo, il tacrolimus instillato topicamente non dovrebbe causare complicanze sistemiche. Comunque, non sono noti gli effetti collaterali a lungo termine, se presenti, del tacrolimus in formulazione oculare, in quanto solo in pochi studi è stato somministrato per più di 6 mesi e il numero di pazienti era sempre limitato.

FARMACI BIOLOGICI

I biologici per la Vernal [11,84] sono, per ora stati utilizzati seguendo le indicazioni delle altre manifestazioni allergiche [85].
L'omalizumab [86-88], che ha tra le sue indicazioni l'asma grave, quando utilizzato in pazienti asmatici con sintomi di VKC, ha ridotto anche la sintomatologia oculare in questi pazienti. In altri casi l'omalizumab è stato utilizzato in pazienti che presentavano anche dermatite atopica, oltre ad asma e VKC, determinando miglioramenti in tutte e tre le patologie.
Quindi diversi autori hanno ipotizzano l'utilizzo dell'omalizumab [89,90] anche per la Vernal, soprattutto nei casi di mancato miglioramento con i farmaci topici, tuttavia a oggi mancano *trial* clinici condotti nella

popolazione pediatrica per l'utilizzo dei biologici nella VKC o in altre patologie oculari come la AKC nella popolazione pediatrica.
È evidente come in futuro, per ottimizzare al meglio il trattamento con i farmaci biologici, sarà necessario:

- identificare e validare eventuali biomarcatori predittivi di risposta terapeutica;
- definire con chiarezza la durata ottimale del trattamento;
- eseguire studi di farmaco-economia per ogni molecola per renderne l'utilizzo sostenibile nel contesto dei vari sistemi sanitari nazionali.

CONCLUSIONI

La VKC, all'interno delle malattie allergiche oculari, rappresenta con l'AKC una malattia potenzialmente grave e complessa nella sua gestione. A tal riguardo sono più che mai necessari studi che chiariscano i meccanismi eziopatogenetici di base. È inoltre, auspicabile la stesura di protocolli diagnostici e terapeutici condivisi a livello nazionale e internazionale, così come è indispensabile l'ampliamento della possibilità terapeutica a farmaci specifici di sicura efficacia per la VKC in modo da evitare l'uso di preparazioni galeniche, finora fondamentali nella gestione della VKC moderato-grave.
Infine il riconoscimento della VKC, ma anche dell'AKC tra le malattie rare a livello nazionale e internazionale sarebbe un passo importante per gestire la VKC in tempi e sedi adeguate all'interno del Sistema Sanitario Nazionale.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano la dott.ssa Gaia Bruschi per la sua collaborazione.

Bibliografia

1 Van Cauwenberge P. Global Resources In Allergy (GLORIA): Allergic rhinitis and allergic conjunctivitis. Clin. Exp Allergy Reviews 2003;3:46-50.

2 Petricek I, Prost M, Popova A. The differential diagnosis of red eye: a survey of medical practitioners from Eastern Europe and the Middle East. Ophthalmologica 2006;220:229-237.

3 Bielory L, Skoner DP, Blaiss MS, et al. Ocular and nasal allergy symptom burden in America: the Allergies, Immunotherapy, and RhinoconjunctivitiS (AIRS) surveys. Allergy Asthma Proc 2014;35:211-218.

4 Singh K, Axelrod S, Bielory L. The epidemiology of ocular and nasal allergy in the United States, 1988-1994. J Allergy Clin Immunol 2010;126:778-783.

5 Meng Q, Nagarajan S, Son Y, et al. Asthma, oculonasal symptoms, and skin test sensitivity across National Health and Nutrition Examination Surveys. Ann Allergy Asthma Immunol 2016;116:118-1125.

6 Palmares J, Delgado L, Cidade M, et al. Season Study G. Allergic conjunctivitis: a national cross-sectional study of clinical characteristics and quality of life. Eur J Ophthalmol 2010;20:257-264.

7 Blaiss MS, Dykewicz MS, Skoner DP, et al. Diagnosis and treatment of nasal and ocular allergies: the Allergies, Immunotherapy, and RhinoconjunctivitiS (AIRS) surveys. Ann Allergy Asthma Immunol 2014;112:322-328.

8 Pitt AD, Smith AF, Lindsell L, et al. Economic and quality-of-life impact of seasonal allergic conjunctivitis in Oxfordshire. Ophthalmic Epidemiol 2004;11:17-33.

9 Skoner DP, Blaiss MS, Dykewicz MS, et al. The Allergies, Immunotherapy, and RhinoconjunctivitiS (AIRS) survey: patients' experience with allergen immunotherapy. Allergy Asthma Proc 2014;35:219-226.

10 Smith AF, Pitt AD, Rodruiguez AE, et al. The economic and quality of life impact of seasonal allergic conjunctivitis in a Spanish setting. Ophthalmic Epidemiol 2005;12:233-242.

11 Leonardi A, Silva D, Perez Formigo D, et al. Management of ocular allergy. Allergy 2019;74:1611-1630.

12 Bielory L, Delgado L, Katelaris CH, et al. ICON. Diagnosis and management of allergic conjunctivitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2020;124:118-134.

13 Leonardi A, Doan S, Fauquert JL, et al. Diagnostic tools in ocular allergy. Allergy 2017;72:1485-1498.

14 Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy 2001;56;813-824.

15 Leonardi A, De Dominicis C, Motterle L. Immunopathogenesis of ocular allergy: a schematic approach to different clinical entities. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007;7:429-435.

16 Kumagai N, Fukuda K, Fujitsu Y, et al. Role of structural cells of the cornea and conjunctiva in the pathogenesis of vernal keratoconjunctivitis. Progress in Retinal and Eye Research 2006;25:165-187.

17 Leonardi A, Bogacka E, Fauquert JL, et al. Ocular allergy: recognizing and diagnosing hypersensitivity disorders of the ocular surface. Allergy 2012;67:1327-37.

18 Blaiss MS. Allergic rhinoconjunctivitis: burden of disease. Allergy Asthma Proc 2007;28:393-397.

19 Ventura MT, Scichilone N, Paganelli R, et al. Allergic diseases in the elderly: biological characteristics and main immunological and non-immunological mechanisms. Clin Mol Allergy 2017;15:2.

20 Bonini S. Allergy and the eye. Chem Immunol Allergy 2014;100:105-108.

21 Leonardi A, Busca F, Motterle L, et al. Case series of 406 vernal keratoconjunctivitis patients: a demographic and epidemiological study. Acta Ophthalmol Scand 2006;84:406-410.

22 Bremond-Gignac D, Donadieu J, Leonardi A, et al. Prevalence of vernal keratoconjunctivitis: a rare disease? Br J Ophthalmol 2008;92:1097-1102.

23 Lambiase A, Minchiotti S, Leonardi A, et al. Prospective, multicenter demographic and epidemiological study on vernal keratoconjunctivitis: a glimpse of ocular surface in Italian population. Ophtalmic Epidemiol 2009;16:38-41.

24 Bonini S, Bonini S, Lambiase A, et al. Vernal keratoconjunctivitis: a model of 5q cytokine gene cluster disease. Int. Arch. Allergy Immunol 1995;107:95-98.

25 Sullivan DA, Rocha EM, Aragona P, et al. Willcox MDP. TFOS DEWS II Sex, Gender, and Hormones Report. Ocul Surf 2017;15:284-333.

26 Napoli G, Allegri P, Pucci N. La cherato-congiuntivite primaverile (vernal). Area Pediatrica 2008;7:51-58.

27 Saboo US, Jain M, Reddy JC, et al. Demographic and clinical profile of vernal keratoconjunctivitis at a tertiary eye care center. Indian J Ophtalmol 2013;61:486-489.

28 Leonardi A, Lazzarini D, Motterle L, et al. Vernal keratoconjunctivitis-like disease in adults. Am J Ophthalmol 2013;155:796-803.

29 Buckley RJ. Vernal keratoconjunctivitis. Int Ophthalmol Clin 1988; 28:303-308.

30 Vichyanond P, Pacham P, Pleyer U, et al. Vernal keratocojunctivitis: a severe allergic eye disease with remodeling changes. Pediatr Allergy Immunol 2014;25:314-322.

31 De Smedt S, Nkurikiye J, Fonteyne Y, et al. Vernal keratoconjunctivitis in school children in Rwanda and its association with socio-economic status: a population-based survey. Am J Trop Med Hyg 2011;85:711-717.

32 Chenge B, Makumyamviri AM, Kaimbo wa Kaimbo D. La limbo-conjonctivite endemique des tropiques à Lubumbashi, Republique Démocratique du Congo. Bull Soc belge Ophtalmol 2003;290:9-16.

33 Keklikci U, Soker SI, Soker Cakmak S, et al. Unilateral vernal keratocojunctivitis: a case report. Eur J Ophthalmol 2007;17:973-975.

34 Leonardi A. Vernal keratoconjunctivitis: pathogenesis and treatment. Prog Ret Eye Res 2002;21:319-339.

35 Pucci N, Azzari C, Vierucci A. La cheratocongiuntivite vernal. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2007;21:37-44.

36 Zeki AA, Yeganeh B, Kenyon NJ, et al. Autophagy in airway diseases: a new frontier in human asthma? Allergy 2016;71:5-14.

37 Ghavami S, Yeganeh B, Zeki AA, et al. Autophagy and the unfolded protein response

promote profibrotic effects of TGF-beta1 in human lung fibroblasts. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2018;314:L493-504.
38 Ge Y, Huang M, Yao YM. Autophagy and proinflammatory cytokines: interactions and clinical implications. Cytokine Growth Factor Rev 2018;43:38-46.
39 Yuan Y, Ding D, Zhang N, et al. TNF-a induces autophagy through ERK1/2 pathway to regulate apoptosis in neonatal necrotizing enterocolitis model cells IEC-6. Cell Cycle 2018;17:1390-1402.
40 Brun P, Tarricone E, Di Stefano A, et al. The regulatory activity of autophagy in conjunctival fibroblasts and its possible role in vernal keratoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol 2020;146:1210-1213.e9. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.03.013
41 Bozkurt MK, Bozkurt B, Artac H, et al. Vernal keratoconjunctivitis - a rare but serious comorbidity of allergic rhinitis and eustachian tube dysfunction. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2010;74:60-63.
42 Bonini S, Lambiase A, Marchi S, et al. Vernal keratocojunctivitis revisited: a case series of 195 patients with long-term follow-up. Ophthalmology 2000;107:1157-1163.
43 Bonini S, Coassin M, Aronni S, et al. Vernal keratocojunctivitis. Eye 2004;18:345-351.
44 Pleyer U, Leonardi A. Keratoconjunctivitis vernalis. Ophthalmolge 2015;112:177-192.
45 Pucci N, Novembre E, Lombardi E, et al. Long eyelashes in a case series of 93 children with vernal keratoconjunctivitis. Pediatrics. 2005;115:86-91.
46 Asada Y, Ebihara N, Funaki T, et al. Vernal keratoconjunctivitis with giant papillae on the inferior tarsal conjunctiva. Cornea 2014;33:32-34.
47 Bonini S, Sacchetti M, Mantelli F, et al. Clinical grading of vernal keratoconjunctivitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007;7:436-441.
48 Bruschi G, Ghiglioni DG, Osnaghi S, et al. Role of ocular cytology in vernal keratoconjunctivitis. Immun Inflamm Dis. 2020;8:3-7.
49 Gelardi M, Iannuzzi L, Quaranta N. Nasal cytology: practical aspects and clinical relevance. Clin Exp Allergy 2016;46:785-792.
50 Cook EB, Stahl JL, Lowe L, et al. Simultaneous measurement of multiple cytokines in a single sample of human tears using microparticle-based flow cytometry. J Immunol Methods 2001;254:109-118.
51 Uchio E, Ono SY, Ikezawa Z, et al. Tear levels of interferon-gamma, interleukin (IL) -2, IL-4 and IL-5 in patients with vernal keratoconjunctivitis, atopic keratoconjunctivitis and allergic conjunctivitis. Clin Exp Allergy 2000;30:103-109.
52 Leonardi A, Brun P, Tavolato M, et al. Tumor necrosis factor-alpha (TNFa) in seasonal allergic conjunctivitis and vernal keratoconjunctivitis. Eur J Ophthalmol 2003;13:608-610.
53 Nivenius E, Montan PG, Chryssanthou E, et al. No apparent association between periocular and ocular microcolonization and the degree of inflammation in patients with atopic keratoconjunctivitis. Clin Exp Allergy 2004;34:725-730.
54 Shoji J, Inada N, Sawa M. Evaluation of eotaxin-1, -2, and -3 protein production and messenger RNA expression in patients with vernal keratoconjunctivitis. Jpn J Ophthalmol 2009;53:92-99.
55 Iqbal A, Jan S, Babar TF, Khan MD. Corneal complications of vernal catarrh. J Coll Physicians Surg Pak 2003;13:394-397.
56 Kumar S. Combined therapy for vernal shield ulcer. Clin Exp Optom 2008;91:111-114.
57 Jeng BH, Whitcher JP, Margolis TP. Pseudogerontoxon. Clin Exp Optom 2004;32:433-434.
58 Leonardi A, Secchi AG. Vernal keratoconjunctivitis. Int Ophthalmol Clin 2003;43:41-58.
59 Reddy JC, Basu S, Saboo US, et al. Management, clinical outcomes, and complications of shield ulcers in vernal keratoconjunctivitis. Am J Ophthalmol 2013;155:550-559.
60 Yorston D, Gang P. Corneal grafting: what eye care workers need to know. Community Eye Health 2009;22:44-45.
61 Emre S, Başer E, Öztürk B, et al. Corneal biochemical features of patients with vernal keratoconjunctivitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2013;251:555-558.
62 Sangwan VS, Jain V, Vemuganti GK, et al. Vernal keratoconjunctivitis with limbal stem cell deficiency. Cornea 2011;30:491-496.
63 Jones R, Rhee DJ. Corticosteroid-induced ocular hypertension and glaucoma: a brief review and update of the literature. Curr Opin Ophthalmol 2006;17:163-167.
64 Kanski JJ. Oftalmologia clinica. VI edizione.. Edizioni Edra 2007.
65 Kaye LD, Kalenak JW, Price RL, et al. Ocular implications of long-term prednisone therapy in children. J Pediatr Ophthalmol Strab 1993;30:142-144.
66 Forman AR, Loreto JA, Tina LU. Reversibility of corticosteroid-associated cataracts in children with the nephrotic syndrome. Am J Ophthahol 1977;84:75-78.
67 Keklikci U, Dursun B, Gincu AK. Topical cyclosporine A 0,05% eyedrops in the treatment of vernal keratoconjunctivitis – randomized placebo-controlled trial. Adv Clin Exp Med 2014;23:455-461.
68 Gokhale NS. Systematic approach to managing vernal keratoconjunctivitis in clinical practice: severity grading system and a treatment algorithm. Indian J Ophthalmol 2016;64:145-148.
69 Leonardi A, Lazzarini D, La Gloria Valerio A, et al. Corneal staining patterns in vernal keratoconjunctivitis: the new VKC-CLEK scoring scale. Br J Ophthalmol 2018;102:1448-1453.
70 Esposito S, Fior G, Mori A, et al. An update on the therapeutic approach to vernal keratoconjunctivitis. Paediatr Drugs 2016;18:347-355.
71 Zicari AM, Capata G, Nebbioso M, et al. Vernal keratoconjunctivitis: an update focused on clinical grading system. Ital J Pediatr 2019;45:64.
72 Al-Daraji WI, Afolayan J, Zelger BG, et al. Modulation of NFAT-J, an outlying member of the NFAT family, in human keratinocytes and skin. Am J Transl Res 2009;1:184-202.
73 Pucci N, Massai C, Bernardini R. Eyelash length in children with vernal keratoconjunctivitis: effect of treatment with cyclosporine eye drops. Int J Immunopathol Pharmacol 2007;20:595-599.
74 Pucci N, Caputo R, Mori F, et al. Long term safety and efficacy of topical cyclosporine in 156 children with vernal keratoconjunctivitis. Int J Immunopathol Pharmacol 2010;23:865-871.
75 Tesse R, Spadavecchia L. Trattamento con ciclosporina collirio e follow-up della cheratocongiuntivite vernal in età pediatrica. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2009;23:22-27.
76 Ghiglioni DG, Martino PA, Bruschi G, et al. Stability and safety traits of novel cyclosporine a and tacrolimus ophthalmic galenic formulations involved in vernal keratoconjunctivitis treatment by a high-resolution mass spectrometry approach. Pharmaceutics 2020;12:378.
77 Leonardi A, Doan S, Amrane M, et al. A randomized, controlled trial of cyclosporine a cationic emulsion in pediatric vernal keratoconjunctivitis: the VEKTIS study. Ophthalmology 2019;126:671-681.
78 Bremond-Gignac D, Doan S, Amrane M, et al. Twelve-month results of cyclosporine a cationic emulsion in a randomized study in patients with pediatric vernal keratoconjunctivitis. Am J Ophthalmol 2020;212:116-126.
79 Bennet J, Cassidy H, Slattery C, et al. Tacrolimus modulates TGF-β signaling to induce epithelial-mesenchymal transition in human renal proximal tubule epithelial cells. J Clin Med 2016;5:50.
80 Shoughy SS. Topical tacrolimus in anterior segment inflammatory disorders. Eye Vis (Lond) 2017;4:7.
81 Vichyanond P, Tantimongkolsuk C, Dumrongkigchaiporn P, et al. Vernal keratoconjunctivitis: Result of a novel therapy with 0.1 % topical ophthalmic FK-506 ointment. J Allergy Clin Immunol 2004;113:355-358.
82 Ohashi Y, Ebihara N, Fujishima H, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial of tacrolimus ophthalmic suspension 0.1% in severe allergic conjunctivitis. J Ocul Pharmacol Ther 2010;26:165-173.
83 Fukushima A, Ohashi Y, Ebihara N. Therapeutic effects of 0.1% tacrolimus eye drops for refractory allergic ocular diseases with proliferative lesion or corneal involvement. Br J Ophthalmol 2014;98:1023-1027.
84 Bielory L, Delgado L, Katelaris CH, et al. Diagnosis and management of allergic conjunctivitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2020;124:118-134.
85 De Filippo M, Licari A, Marseglia GL. Farmaci biologici in pneumo-allergologia. Area Pediatrica 2019;184:20.
86 Licari A, Marseglia A, Caimmi S, et al. Omalizumab in children. Paediatr Drugs 2014;16:491-502.
87 Crisafulli G, Caminiti L, Chiera F, et al. Omalizumab in children with severe allergic disease: a case series. Ital J Pediatr 2019;45:13.
88 Giovannini M, Mori F, Barni S, et al. Omalizumab and mepolizumab in the landscape of biological therapy for severe asthma in children: how to choose? Ital J Pediatr 2019;45:151.
89 Doan S, Amat F, Gabison E, et al. Omalizumab in severe refractory vernal keratoconjunctivitis in children: case series and review of the literature. Ophthalmol Ther 2017;6:195-206.
90 Occasi F, Zicari AM, Petrarca L, et al. Vernal keratoconjunctivitis and immune-mediated diseases: One unique way to symptom control? Pediatr Allergy Immunol 2015;26:289-291.