SIAIP

anno XXXV numero 02 | 2021

RIVISTA DI Immunologia e Allergologia Pediatrica

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA PEDIATRICA

Percorso Formativo **ECM FAD** **9** crediti

In questo numero

EDITORIALE

DOCUMENTI DALLE NOSTRE COMMISSIONI

LETTERATURA IN PILLOLE

MINIREVIEW

PERCORSO FORMATIVO ECM FAD
Le terapie biologiche nelle malattie allergiche

Contiene Supplemento - Periodico trimestrale - giugno - 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

RIVISTA DI
Immunologia e Allergologia Pediatrica

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA PEDIATRICA

www.riaponline.it

è on line il
SITO WEB
DEDICATO ALLA RIVISTA

Archivio
Appuntamenti
Informazioni per gli Autori
Supplementi e Documenti ufficiali SIAIP

TUTTO COMPLETAMENTE
OPEN ACCESS E GRATUITO

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

Accedi a www.riaponline.it
sul tuo smartphone

PACINI EDITORE MEDICINA

www.pacinimedicina.it
Nuovi spazi. Stessa qualità

SIAIP

anno XXXV numero 02 | 2021

RIVISTA DI
Immunologia e Allergologia Pediatrica

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA PEDIATRICA

Percorso Formativo ECM FAD

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

Manuela Amato
Business Development Manager
Office: 050 31 30 255 • Mail: mamato@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 02 | 2021

INDICE

EDITORIALE

1 *M. Duse, G. Ricci*

DOCUMENTI DALLE NOSTRE COMMISSIONI

Reviews

2 La gestione delle allergie perioperatorie in età pediatrica
A cura della Commissione Farmaci della SIAIP
F. Franceschini, C. Paglialunga, A. Bianchi, S. Caimmi, L. Liotti, F. Mori, F. Saretta, P. Bottau, G. Crisafulli, C. Caffarelli

10 Aspetti regolatori dei percorsi assistenziali in Immunologia Pediatrica: le immunodeficienze primitive
A cura della Commissione Aspetti Regolatori dei Percorsi Assistenziali in Immunoallergologia Pediatrica della SIAIP
C. Pignata, S. Ricci, S. Lovaste, M. Fiore, F. Civitelli, G. Fenu, M.M. Mariani, P. Rosso, R. Bernardini

LETTERATURA IN PILLOLE

15 Commento a cura di R. Giorgio, C. Mastrorilli, A. Santoro e M. Procaccianti
New insights into food protein-induced enterocolitis in children
C. Mastrorilli, A. Santoro, M. Procaccianti, et al.

INSERTO

Percorso Formativo **ECM FAD** - Review

I **Le terapie biologiche nelle malattie allergiche**
M. Votto, L. Sabino, C. Crapanzano, M. De Filippo, G. Dobbiani, G. Palocci, E. Rizzo, C. Santamaria, E. Vitrani, G.L. Marseglia, A. Licari

MINIREVIEW

17 Marcia Atopica: ci sono nuove evidenze?
A. Klain, C. Indolfi, G. Dinardo, D. Bifulco, G. Quaranta, C.L. Bencivenga, F. Decimo, M. Miraglia del Giudice

LETTERATURA IN PILLOLE

23 Commento a cura della Commissione Vaccini della SIAIP
The coronavirus disease 2019 vaccine in pregnancy: risks, benefits and recommendations
I.A. Stafford, J.G. Parchem, B.M. Sibai

27 Commento a cura di S. Arasi e I. Panasiti
Allergen Immunotherapy in children with respiratory allergic diseases
S. Arasi, G.B Pajno, I. Panasiti, et al.

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 giugno 2021 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl - Pisa

Editoriale

Marzia Duse
Giampaolo Ricci

Cari amici,
con il numero 2 della RIAP arriva l'estate, tempo di vacanza ma anche di studio. Ed è veramente da studiare la FAD di questo numero dedicata ai farmaci biologici in allergologia.
Amelia Licari, insieme al gruppo di ricercatori della Clinica Pediatrica di Pavia, ci propone un completo aggiornamento sulla conoscenza di questi farmaci in grado di bloccare direttamente o indirettamente specifici *pathways* legati allo sviluppo di diverse patologie nel campo dell'allergologia pediatrica. L'avanzamento della ricerca di base ha permesso di individuare precisi meccanismi immunologici i cui protagonisti diventano bersaglio di questi farmaci, farmaci ottenuti tramite la tecnica del DNA ricombinante a partire da un unico clone di linfociti B reso immortale. Sono prodotti pertanto anticorpi tutti uguali a se stessi (monoclonali) e tutti diretti verso lo stesso specifico target molecolare: questi farmaci sono davvero rivoluzionari e rappresentano un forte progresso nella direzione della medicina personalizzata, obiettivo del futuro della terapia medica, ma che già da ora ne configurano il presente.
La Commissione guidata da Roberto Bernardini ci presenta un interessante articolo sugli aspetti regolatori legati alle immunodeficienze primitive (IDP) con l'obiettivo di offrire al lettore un excursus sulle normative italiane ed europee e sui network esistenti nel nostro Paese. Si adombra inoltre la possibilità che lo screening neonatale per alcune forme gravi di IDP venga presto introdotto in tutte le regioni italiane.
Esiste o non esiste la marcia atopica? La minireview che ci offre il lavoro del gruppo di Michele Miraglia del Giudice cerca di rispondere a questo quesito. Viene discussa la progressione temporale che si snoda dalla dermatite atopica alle allergie alimentari, allo sviluppo di asma e rinite allergica nei bambini più grandi. Effettivamente spesso le manifestazioni iniziano nella cute e nel tratto gastrointestinale per andare infine a interessare le alte e basse vie aeree, ma forse più che marcia è una vera maratona che dura tutta la vita.
La gestione clinica delle allergie perioperatorie in età pediatrica a cura della Commissione Farmaci coordinata da Carlo Caffarelli è un capitolo di estrema rilevanza pratica per chi lavora in ospedale. Molto spesso l'allergologo è chiamato dall'anestesista e/o dal chirurgo per rispondere a quesiti sui rischi di manifestazioni allergiche legati a farmaci e materiale chirurgico, specie quando in precedenza sono avvenute già reazioni. Il ruolo dell'allergologo non consiste solo nell'eseguire una corretta diagnostica allergologica per le reazioni pregresse, ma comprende anche la prognosi e la prevenzione di possibili reazioni allergiche nelle anestesie successive.
Particolarmente significativo, nuovo e interessante è il lavoro della Commissione vaccini coordinata da Viviana Moschese. Si tratta di una revisione della letteratura su rischi, benefici e raccomandazioni per il vaccino contro il COVID in gravidanza. È uno strumento quanto mai utile e appropriato per aiutare e guidare il processo decisionale relativo alla somministrazione del vaccino (o dei vaccini) alle donne in gravidanza o nutrici, ivi comprese tutte le operatrici sanitarie in gravidanza, in allattamento o che stiano programmando una gravidanza.
Nel panorama della letteratura internazionale ci è sembrato interessante segnalare l'edizione del *Global Atlas of Asthma*, prodotto dalla EAACI. Questa seconda edizione pubblicata nel recente mese di aprile è particolarmente aggiornata e ricca di iconografia. Anche se – come è ovvio – molti dei capitoli e degli argomenti sono relativi all'età adulta, molti altri capitoli possono interessare il pediatra allergologo. Segnaliamo alcuni titoli: *Natural history of asthma*, a cura di William Busse, *Life style risk and protective factors for asthma*, a cura di Erika von Mutius, *Perinatal and Early life influences on asthma development,* a cura di Patrick Holt. Molto interessante infine anche il lavoro sull'innovazione tecnologica nella gestione dell'asma di Paolo Matricardi dal titolo *Digital health in asthma care*.
Un numero pieno di notizie interessanti e utili, con il quale auguriamo a tutti di trascorrere una estate serena ... e proficua.

© 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

Documenti dalle nostre Commissioni
Review

La gestione delle allergie perioperatorie in età pediatrica

A cura della Commissione Farmaci della SIAIP
Fabrizio Franceschini[1], Claudia Paglialunga[2], Annamaria Bianchi[3], Silvia Caimmi[4], Lucia Liotti[1], Francesca Mori[5], Francesca Saretta[6], Paolo Bottau[7], Giuseppe Crisafulli[8], Carlo Caffarelli[9]

[1] UOC Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona; [2] UOC Pediatria, Azienda Ospedaliera-Universitaria Consorziale - "Policlinico-Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII", Bari; [3] UOC Pediatria, Ospedale San Camillo Forlanini, Roma; [4] UOC Pediatria Fondazione IRCSS Policlinico San Matteo, Pavia; [5] Allergologia, Dipartmento di Pediatria, Ospedale A. Meyer, Firenze; [6] SC Pediatria, Ospedale Latisana-Palmanova, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale; [7] Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Imola (BO); [8] UOC Pediatria, Dipartimento Materno-Infantile, Università di Messina; [9] Clinica Pediatrica, Dipartimento Medicina e Chirurgia, Università di Parma

ABSTRACT

Le patologie allergiche hanno alta prevalenza in età pediatrica e sono in continuo aumento. Nel caso della allergia a farmaci la diagnosi è troppo spesso solo presunta, in quanto raramente è presente la conferma diagnostica che dovrebbe sempre passare attraverso un corretto work up allergologico specifico. Questo comporta, specialmente in occasione di interventi chirurgici in anestesia, un uso immotivato di farmaci alternativi ed inutili cambiamenti nel tipo di pratica anestesiologica che sarebbe indicata nel singolo bambino.

In questo settore della allergologia mancano sia protocolli diagnostici condivisi che percorsi intra-ospedalieri dedicati; inoltre i centri di allergologia in cui viene effettuata questo tipo di diagnostica sono pochi a livello nazionale.

La frequente mancanza di una diagnosi eziologica espone il bambino al rischio di reazioni in interventi successivi e comporta un aumento generale della frequenza delle reazioni perioperatorie, che attualmente ha raggiunto livelli da non sottovalutare.

Questo articolo si propone di fare chiarezza sulla evidenza scientifica alla base di alcuni fattori di rischio, sui principali allergeni che occorre testare, sulle modalità con cui i test allergologici devono essere praticati per ogni categoria di allergene, sul modo in cui impostare il work up allergologico, spesso diverso nei diversi bambini.

È comunque necessario sottolineare che la corretta gestione del bambino con allergia perioperatoria non può prescindere da una buona e fattiva collaborazione tra allergologo e anestesista, che deve iniziare dagli interventi programmati ma che deve essere presente in tutte le occasioni in cui si sospetti una reazione di ipersensibilità avvenuta nel setting perioperatorio, comprese le condizioni di emergenza.

PAROLE CHIAVE: *allergia a farmaci, allergia perioperatoria, ipersensibilità*

INTRODUZIONE

Con il termine reazioni allergiche perioperatorie è preferibile indicare le reazioni allergiche che insorgono durante tutto il periodo in cui il paziente è assistito dall'anestesista e non semplicemente le reazioni che avvengono nel periodo che decorre tra la preparazione per l'intervento e l'immediato postoperatorio [1].

CORRISPONDENZA
Fabrizio Franceschini
allped@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: Commissione Farmaci della SIAIP, a cura della. Franceschini F, Paglialunga C, Bianchi A, et al. La gestione clinica delle allergie perioperatorie in età pediatrica. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(02):2-9. https://doi.org/10.53151/2531-3916-2021-1

© 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

TABELLA I. Gravità clinica e cronologia delle reazioni allergiche perioperatorie (da Michavila Gomez et al. 2015, mod.) [11].

Clinica	
Lievi (grado I)	• Segni cutanei: eritema, orticaria, angioedema
Moderati (grado II)	• Segni cardiovascolari: ipotensione, tachicardia • Segni respiratori: tosse, dispnea • Segni intestinali: nausea, vomito, dolore addominale • Segni neurologici: irritabilità, confusione, senso di morte imminente
Gravi e pericolosi per la vita (grado III)	• Ipotensione severa, tachi o bradicardia, aritmie • Broncospasmo, pressione nelle vie aeree
Terminali (grado IV)	• Arresto cardiaco

Cronologia		
Prima dell'intervento	**Nel corso dell'intervento**	**A fine intervento o nel postoperatorio**
Curari Anestetici Morfinici Antibiotici	FANS o paracetamolo Morfinici Antibiotici Anestetici locali Sostituti del plasma Latice Clorexidina	Morfinici Sostituti del plasma Agenti antagonisti dell'anestesia Latice

FANS: farmaci anti-infiammatori non steroidei.

L'*incidenza* di queste reazioni varia nelle diverse Nazioni. Tale variabilità può dipendere da numerosi fattori come il tipo di pratica anestetica impiegata, il metodo di diagnosi delle reazioni di ipersensibilità, la modalità di ricerca dei dati relativi a tale patologia. La prevalenza nell'adulto è stimata tra 1/1.148 e 1/3.180 anestesie, con reazioni anafilattiche che incidono in circa 1:10.000 anestesie e con mortalità del 3,5-4,8% [2]. I dati pediatrici sono pochi: in età pediatrica l'incidenza è riportata da 1:10.000 a 1:77.000 anestesie, la mortalità tra il 3 e il 9%. Esiste tuttavia una larga sottostima del problema [3].

Il principale e più importante *fattore di rischio* per anafilassi perioperatoria è la precedente evenienza di reazione di ipersensibilità immediata in periodo perioperatorio non indagata; di qui l'importanza della segnalazione all'allergologo di ogni reazione in cui l'anestesista sospetti la presenza di ipersensibilità. Altri fattori di rischio sono asma non controllata, malattia respiratoria esacerbata da FANS (farmaci anti-infiammatori non steroidei), reattività a gelatina, mastocitosi. Nei bambini con orticaria cronica, inoltre, per ridurre il rischio di reazioni andrebbero prudenzialmente evitati gli inibitori della COX-1 [4]. La rilevanza dello stato atopico è controversa: sembra costituire un fattore di rischio solo in soggetti allergici a latice [5,6].

Ciascuno dei prodotti utilizzati in anestesia può causare una reazione allergica. Per ordine di frequenza sono riportate nel bambino reazioni ad antibiotici, a ipnotici, FANS, sostituti del plasma, oppioidi, benzodiazepine [2]. Meno frequenti risultano reazioni ad anestetici locali, clorexidina, aprotinina, protamina, papaina, eparine, ossido di etilene, formaldeide, coloranti (es. bleu di metilene), eccipienti, mezzi di contrasto [7]. Le reazioni immuno-mediate sono responsabili del 50-60% dei casi; nella grande maggioranza sono IgE mediate, raramente possono essere IgG mediate (es. nelle reazioni a destrani). Nei casi rimanenti sono implicati altri meccanismi come attivazione aspecifica del complemento, rilascio diretto di mediatori mastocitari, attivazione del sistema chinina-kallicreina, inibizione delle ciclossigenasi (es. FANS) [8-10].

La *clinica* delle reazioni allergiche perioperatorie comprende quadri di diversa gravità (Tab. I). Va tuttavia considerato che evidenziare reazioni allergiche nel setting perioperatorio non è facile e richiede grande esperienza e competenza da parte dell'anestesista. Il bambino è spesso incosciente e la cute è coperta da teli: in queste condizioni è impossibile identificare sia i sintomi prodromici (prurito, dispnea, discomfort) che i segni neurologici, mentre i sintomi cutanei (eritema, orticaria, angioedema) che sono molto frequenti (50% dei casi) possono essere rilevati solo se si ha l'accortezza di "scoprire" periodicamente il paziente [11]. Per questi motivi quasi sempre la reazione allergica viene riconosciuta solo quando è grave e in fase avanzata e nella maggior parte dei casi viene sospettata per il riscontro di inattesi reperti cardiovascolari come desaturazione, ipotensione e bradicardia, sintomi che nei casi più gravi possono evolvere in aritmie e shock. I segni respiratori come il broncospasmo sono meno frequenti e insorgono prevalentemente in bambini che soffrono di asma: nella maggior parte dei casi la compromissione respiratoria è evidenziabile come desaturazione e aumento delle resistenze delle vie aeree nel paziente intubato. Altri sintomi come alterazioni della coagulazione,

TABELLA II. Dati relativi alla segnalazione di reazione allergica perioperatoria (da Laguna et al. 2018, mod.) [12].

Segnalazione di reazione allergica perioperatoria

Nome ..... Cognome ..... M☐ F☐ Data di nascita .....
Luogo di nascita ..... Residenza ..... Recapito telefonico .....

Precedenti interventi chirurgici in anestesia? Sì☐ No☐ Reazioni avverse? Sì☐ No☐

Descrizione della reazione
.....

Affeto da asma? Sì☐ No☐ Affetto da mastocitosi? Sì☐ No☐ Allergico? Sì☐ No☐

Test eseguiti
.....

Intervento in anestesia

Data intervento ..... Tipo di intervento ..... Tipo di anestesia .....
Ora inizio intervento..... Ora inizio reazione ..... Ora termine reazione .....

Farmaco somministrato	Dose	Ora	Segni/sintomi	Ora	Terapia	Ora
.....	.....	.....	Ipotensione ☐	.....	Adrenalina ☐	.....
.....	.....	.....	Tachicardia ☐	.....	Corticosteroidi ☐	.....
.....	.....	.....	Bradicardia	.....	Antistaminici ☐	.....
.....	.....	.....	Broncospasmo ☐	.....	Anti H2 ☐	.....
.....	.....	.....	Cianosi ☐	.....	Altri vasoattivi ☐	.....
.....	.....	.....	Angioedema ☐	.....	Altri ☐	.....
.....	.....	.....	Orticaria ☐	.....	Triptasi	ng/ml
.....	.....	.....	Prurito ☐	.....	Iniziale Sì☐ No☐	.....
.....	.....	.....	Eritema ☐	.....	Dopo 2 h Sì☐ No☐	.....
.....	.....	.....	Aritmia ☐	.....	Dopo 24 h Sì☐ No☐	.....
.....	.....	.....	Altro ☐	.....	Firma Dr	

edema polmonare e rabdomiolisi sono rari e usualmente correlati a casi di anafilassi severa e prolungata [12]. Studiare la cronologia dei sintomi è inoltre fondamentale per individuarne l'eziologia.
Se durante un'anestesia viene sospettata una reazione allergica, è importante eseguire il dosaggio della triptasi serica, enzima mastocitario che aumenta rapidamente nel siero in caso di reazione allergica o pseudo allergica e in particolare nell'anafilassi. Il dosaggio della triptasi andrebbe sempre eseguito nei giusti tempi (a 1 ora, 4 ore e 24 ore dall'evento). Tale tempistica è motivata dalla necessità di conoscere sia i livelli del picco che quelli basali. È considerato significativo un aumento maggiore di 2 + 1,2 x livello basale di triptasi [13].

LA DIAGNOSTICA ALLERGOLOGICA

La diagnosi delle reazioni di ipersensibilità nel periodo perioperatorio richiede un *work up* allergologico laborioso e complesso, da eseguire in centri qualificati e nei tempi adeguati: non prima di 4-6 settimane dalla completa risoluzione dei sintomi e non oltre i 6 mesi dalla reazione [14].
La *storia clinica* è di importanza fondamentale e deriva dalle informazioni ricavabili dalla cartella anestesiologica, oltre che direttamente dall'anestesista. Nella relazione anestesiologica le informazioni devono comprendere: dati clinici, *timing*, gravità della reazione, farmaci somministrati (con tempistica e dosaggi), terapia somministrata per il trattamento della reazione [15]. L'importanza di un report preciso e adeguato rende consigliabile predisporre uno specifico documento da compilare da parte dell'anestesista in caso di sospetta allergia perioperatoria (un esempio è riportato in Tab. II) [12].
I *test cutanei* rappresentano l'approccio diagnostico iniziale e consistono in prick test e test intradermici per le varie sostanze impiegate alle concentrazioni consigliate in quanto non irritanti (Tab. III) [10,12]. In caso di negatività del prick test si procede con il test intradermico. I test cutanei sono altamente sensibili per miorilassanti, meno per alcuni antibiotici, barbiturici, benzodiazepine e oppiacei. Falsi positivi possono verificarsi con farmaci con proprietà istamino liberatrici

TABELLA III. Concentrazioni raccomandate per test cutanei relativi alle principali sostanze utilizzate in periodo perioperatorio (da Laguna et al. 2018, mod.) [12].

		Skin prick test		Intradermoreazioni	
Agente	**Conc (mg/ml)**	**Diluizione**	**Cmax (mg/ml)**	**Diluizione**	**Cmax (µg/ ml)**
Curari					
Atracurio	10	1/10	1	1/1.000	10
Cisatracurium	2	Puro	2	1/100	20
Mivacurium	2	1/10	0,2	1/200	10
Pancuronio	2	Puro	2	1/50	40
Rocuronio	10	Puro	10	1/200	50
Suxamethonium	50	1/5	10	1/100	500
Vecuronio	4	Puro	4	1/100	40
Ipnotici					
Etomidato	2	Non diluito	2	1/10	200
Diazepam	5	Non diluito	5	1/50	100
Midazolam	5	Non diluito	5	1/10	500
Propofol	10	Non diluito	10	1/10	1.000
Tiopental	25	Non diluito	25	1/10	2.500
Ketamina	10	Non diluita	10	1/10	1.000
Oppioidi					
Alfentanil	0.5	Non diluito	0.5	1/10	50
Fentanil	0,05	Non diluito	0.05	1/10	5
Morfina	10	1/10	1	1/1.000	10
Remifentanil	0,05	Non diluito	0.05	1/10	5
Sufentanil	0,005	Non diluito	0.005	1/10	0.5
Anestetici locali					
Bupivacaina	2,5	Non diluita	2,5	1/10	250
Lidocaina	10	Non diluita	10	1/10	1.000
Mepivacaina	10	Non diluita	10	1/10	1.000
Ropivacaina	2	Non diluita	2	1/10	200
Altri					
Clorexidina	5	Non diluita	5	-	0,002
Eparine	Commerciale	Non diluite	-	1/10	-
Protamina	5	Non diluita	5	1/1.000-1/10.000	0,5-5

come curari (in particolare mivacurium, atracurio, cisatracurio e succinilcolina), tiopentale, oppioidi [16].

Verranno indicate in seguito le modalità di diagnostica allergologica per le più frequenti sostanze impiegate nel periodo perioperatorio. Per FANS, antibiotici e mezzi di contrasto si rimanda a trattazioni specifiche.

Miorilassanti (*Neuro Muscholar Blocking Agents*, NMBAs)

Costituiscono la causa più comune di reazioni di ipersensibilità perioperatoria anche se l'incidenza riportata è molto variabile in differenti Nazioni [18]. In base al meccanismo d'azione possono essere classificati

in depolarizzanti (es. succinilcolina) e non depolarizzanti (mivacurium, atracurium, vecuronio, rocuronio, cisatracurium, pancuronio), in base alla struttura chimica in steroidei (vecuronio, rocuromio, pancuronio) e benzil isochinolinici (mivacurium, atracurium, cisatracurium). Il 60% delle reazioni a NMBAs sono IgE mediate, il restante 40% è dovuto a proprietà istamino liberatrici [19]. Il sito di legame con le IgE coinvolge gruppi di ammonio terziario e quaternario, molecole presenti anche in cosmetici, disinfettanti, alimenti e altri farmaci (es. folcodina, farmaco sedativo della tosse). Tale peculiarità spiega la possibile sensibilizzazione anche in pazienti che non segnalano una precedente esposizione a NMBAs [20]. La diagnosi di allergia a curari si basa su anamnesi e sui test cutanei (*prick test* e intradermoreazioni) che possiedono una sensibilità e una specificità ottime (intorno al 100%), con persistenza della positività a distanza di annni dalla reazione allergica [21-23]. La positività dei test cutanei per un miorilassante richiede di testare altri NMBAs consigliando l'impiego dei farmaci negativi ai test. Il dosaggio delle IgE è possibile per alcuni miorilassanti e per l'ammonio quaternario: anche se il suo valore predittivo non è noto e la sensibilità e specificità sono inferiori a quelle dei test cutanei, questo dosaggio può risultare utile. Il test di attivazione dei basofili (*Basophil Activation Test*, BAT) rappresenta una metodica promettente per la diagnostica di allergia a NMBAs, con una sensibilità variabile tra il 64 e l'85,7% e una specificità tra il 93 e il 97%. [24]. Va tenuta presente tuttavia la scarsità degli studi in merito e la scarsa disponibilità del test, attualmente effettuabile solo in pochi centri [12].

Oppioidi

Sono utilizzati in anestesia per la premedicazione o per l'induzione e rappresentano una rara causa di reazione allergica perioperatoria (2% dei casi). Tuttavia sono farmaci difficilmente sostituibili nella pratica anestesiologica, per cui una dimostrata allergia a oppioidi determina spesso importanti problemi nella gestione di successive anestesie [25]. Gli oppioidi sono divisibili in 5 classi: fenantreni (comprendono: codeine, morfina, naloxone), benzomorfani, fenilpiperidine (comprendono: fentanil remifentanil sulfentanil), difenileptani e fenil propilamine. I più utilizzati sono morfina e oppioidi semisintetici come fentanil, sufentanil, remifentanil. Per la morfina la maggior parte delle reazioni avverse è dovuta al rilascio aspecifico di istamina. La sensibilizzazione crociata tra morfina e oppioidi semisintetici è riportata come rara, ma esistono pochi dati in letteratura dimostrativi di tale asserzione [26]. Frequenti effetti collaterali sono nausea e vomito, che non ne controindicano l'uso in successive anestesie.

Ipnotici

Gli ipnotici si distinguono in barbiturici (es. thiopental) e non barbiturici (es. etomidato, ketamina, propofol). Gli ipnotici barbiturici sono usati raramente e determinano soprattutto reazioni da istamino liberazione. Tra gli ipnotici non barbiturici il più usato è il propofol. Si tratta di un derivato dell'alchilfenolo (2,6-di-isopropilfenolo) commercializzato come emulsione olio-acqua con il 10% di olio di soia, il 2,25% di glicerolo e l'1,2% di lecitina come emulsionante. La presenza di soia e di lecitina dell'uovo ha fatto ritenere per lungo tempo che soggetti con anafilassi da soia, uovo e arachidi possano presentare maggior rischio di reazioni allergiche al propofol. Tuttavia studi recenti sembrano escludere tale eventualità [27].

Anestetici locali

Sono derivati dell'acido benzoico e si distinguono in esteri (con o senza amina in posizione *para*), come la procaina e la tatracaina, e in amidi. Esistono cross-reazioni nel gruppo degli esteri (probabilmente associate a un metabolita antigenico comune, l'acido para-amino-benzoico) e in quello delle amidi. Sono rare le cross-reazioni fra amidi ed esteri anche se non possono essere escluse [28]. L'incidenza delle vere reazioni allergiche ad anestetici locali è estremamente bassa (in letteratura sono riportati solo case report); la grande maggioranza delle reazioni è dovuta a effetti collaterali dei farmaci, episodi vagali, sovradosaggio, accidentale iniezione del farmaco nel circolo sistemico [29]. In caso di sospetta reazione allergica occorre considerare la possibilità di allergia al parabene. Il *work up* diagnostico nella sospetta allergia ad anestetico locale si basa sul *prick test* con il farmaco commerciale (utilizzare il prodotto senza adrenalina) seguito, se negativo, da intradermoreazione, con soluzione diluita a 1/100 e a 1/10. Il test di provocazione è eseguito per via sottocutanea con 0,1 ml di anestetico diluito a 1/10, seguito ogni 30 minuti da iniezioni di 0,1 ml, 1 ml e 2 ml del prodotto non diluito. Una sorveglianza del paziente di 1 ora è necessaria al termine del test [30].

Altri composti

Molti altri composti usati nel periodo perioperatorio possono essere causa di reazioni allergiche: alcuni di questi come clorexidina e latex assumono particolare rilevanza e dovrebbero essere testati in tutti i pazienti che hanno presentato una sospetta reazione allergica perioperatoria [26].

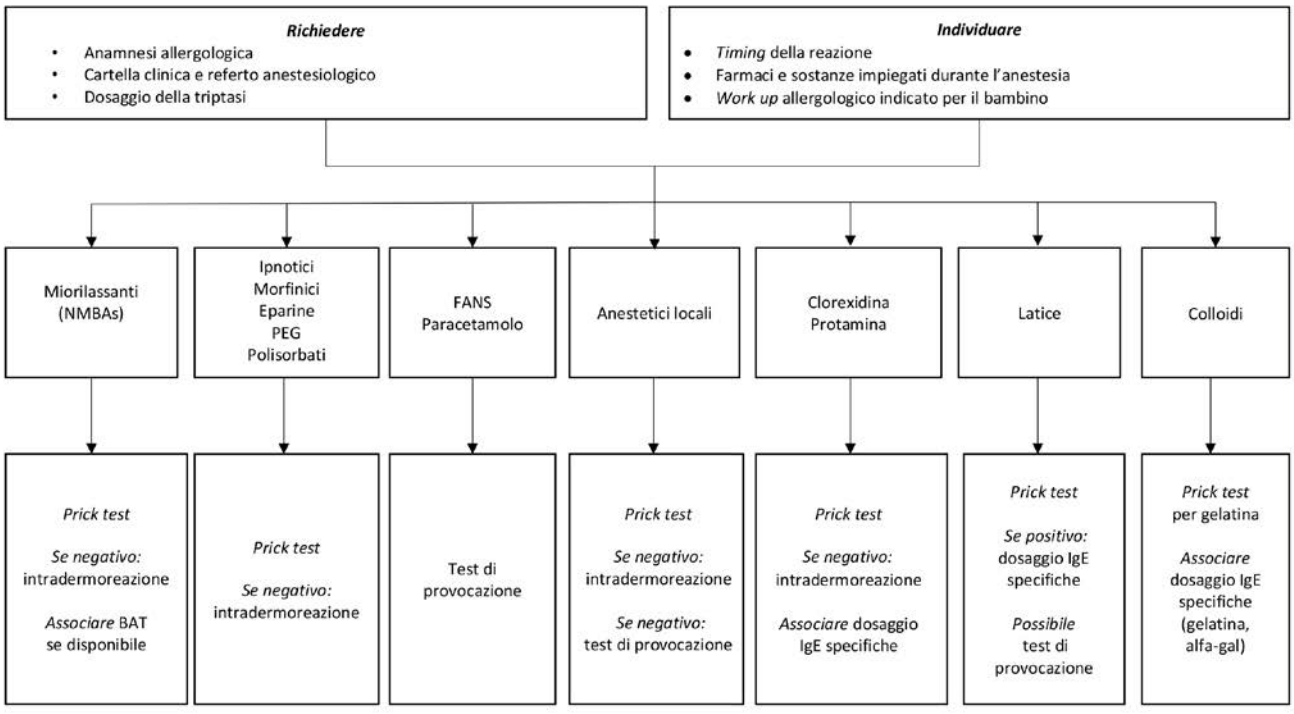
- *Clorexidina*: è un antisettico causa di reazioni di ipersensibilità in ambito perioperatorio nel 9% delle anestesie in UK, Danimarca e Belgio [31]. La sensibilizzazione avviene per applicazione del disinfettante su cute e ferite o per contatto con cateteri sterilizzati con clorexidina. Sono state riscontrate alta sensibilità e specificità della determinazione combinata dei test cutanei e delle IgE specifiche per clorexidina. La clorexidina senza alcol può essere testata con *prick test* fino a 5 mg/ml, seguito da intradermoreazione fino a 0,002 mg/ml, se il *prick test* risulta negativo [32].
- *Latice*: la sensibilità al latice è molto diminuita negli ultimi anni grazie alle misure preventive, tuttavia è ancora possibile causa di reazione allergica perioperatoria in particolare in bambini multi operati, con spina bifida, mielomeningocele o problemi urologici [33]. La diagnosi di allergia al latice si basa su anamnesi e *prick test* con estratto, tenendo conto che la sensibilità dei test cutanei con il latice è buona. In caso di positività, al fine di valutare il tipo di sensibilizzazione è utile la diagnostica molecolare. L'opportunità di ricorrere al test d'uso con guanto in latice o al test di provocazione è eccezionale [34].
- *Eparina*: anticoagulante ampiamente utilizzato per il trattamento e la profilassi della trombosi, può determinare reazioni di ipersen-

sibilità che nella maggior parte sono cutanee ritardate e possono interessare fino al 7,5% dei pazienti trattati [35]. Rare sono le segnalazioni di reazioni di ipersensibilità immediata [36]. Nella diagnosi si esegue il test cutaneo con *prick test* con prodotto del commercio non diluito, seguito da intradermoreazione con diluizione 1:100 e 1:10. Poiché può verificarsi reattività crociata tra eparine non frazionate (UFH), a basso peso molecolare (EBPM) ed eparinoidi, in caso di sospetto si consiglia di testare i tre prodotti. Il test di provocazione non è indicato [29].

- *Protamina*: polipeptide derivato dallo sperma di salmone, utilizzato per contrastare l'attività anticoagulante dell'eparina, rappresenta una rara causa di allergia perioperatoria (0,06% delle anestesie). Esistono fattori di rischio quali uso combinato di insulina con protamina, precedente esposizione a protamina. La diagnosi di allergia si avvale del *prick test* con soluzione a 10 mg/ml, seguito, se negativo, da intradermoreazione con soluzione diluita a 1/100.000 (non superare la diluizione 1/100). Possiede una specificità dell'87%, mentre il dosaggio delle IgE specifiche ha specificità più bassa, intorno al 54% [37,38].
- *Colloidi*: sono una rara causa di allergia perioperatoria (0,2-0,3%) [26]. Le gelatine sono responsabili della maggior parte delle reazioni (95%) seguite dai destrani: entrambi i composti possono causare istamino liberazione. Prodotti a base di gelatina (hemaccel, gelofusin) presentano cross-reattività, rara tra questi e altri colloidi. Le reazioni a destrani sono IgG mediate e dovute ad attivazione del complemento. La diagnosi di allergia a gelatina si basa sul *prick test* e sul dosaggio delle IgE specifiche per gelatina bovina e alfa-gal. La sospetta reazione a destrani richiede lo studio dell'attivazione del complemento (C3a, C3b, C5a) idealmente entro 1-2 ore dalla reazione.
- *Eccipienti*: il polietilenglicole (PEG) o macrogol è costituito da polimeri non-ionici di ossido di etilene, commercialmente disponibili in un'ampia gamma di pesi molecolari (da 200 fino a 35.000 kDa). Sono contenuti in svariati farmaci, prodotti farmaceutici, cosmetici e industriali per cui va sempre controllata la loro presenza nei farmaci somministrati in ambito perioperatorio. Composti strutturalmente correlati al PEG sono i polisorbati, anch'essi ampiamente diffusi come eccipienti di formulazioni liquide e solide di farmaci e in grado di indurre reazioni anafilattiche sia immunologicamente che non immunologicamente mediate. È stata evidenziata una cross-reattività tra PEG e polisorbati, di cui tenere conto nella gestione di questi pazienti. Nella pratica clinica la diagnostica allergologica si avvale dei test cutanei, dal momento che indagini di laboratorio non sono validate. Sono descritti casi di anafilassi in corso di diagnostica allergologica per cui i test devono essere effettuati da personale specializzato nell'allergia a farmaci e nella gestione di eventi avversi. Se i test cutanei risultano positivi al PEG, è importante eseguire anche i test con polisorbato per valutare la descritta cross-reattività. Il *prick test* con macrogol si esegue utilizzando la polvere per sospensione orale alle diluizioni 1:1.000, 1:100 e 1:10. Per il polisorbato 80 si usa triamcinolone acetonide (kenacort) con *prick test* alla concentrazione di 40 mg/ml, seguito, se negativo, da intradermoreazione alle concentrazioni di 0,4-4 e 40 mg/ml [36].

CONCLUSIONI

Nell'ambito delle allergie perioperatorie il ruolo dell'allergologo non consiste solo nell'eseguire una corretta diagnostica allergologica per reazioni già avvenute, ma comprende anche la prevenzione di reazioni allergiche in anestesie successive. La collaborazione anestesista-allergologo riveste quindi un'importanza fondamentale e deve iniziare dagli interventi programmati, in occasione dei quali è importante che l'anestesista esegua un'adeguata anamnesi allergologica, individui i soggetti a rischio e li segnali all'allergologo. Anche se non ci sono dati che controindichino l'uso del propofol nelle allergie a uova, soia o alle arachidi o di protamina nell'allergia al pesce, la anamnesi di un'eventuale allergia a tali alimenti andrebbe comunque sempre segnalata [4].
Nella pratica clinica purtroppo i dati riguardanti le reazioni allergiche perioperatorie sono spesso incompleti ed è raro vedere eseguiti i dosaggi corretti della triptasi. Questo rende difficile il compito dell'allergologo, che rischia di non testare tutte le sostanze effettivamente impiegate durante l'anestesia. Qualora le informazioni non siano sufficienti o manchino del tutto è consigliato un *work up* diagnostico che prenda in considerazione i più frequenti miorilassanti (aracurium, cisatracurium, mivacuium, pancuronium, rocuronium, vecuronium, suxametonium), i più frequenti ipnotici (propofol, etomidate, ketamina, thiopental, midazolam) e i più comuni oppioidi (fentanyl remifantanil, morfina, alfentanil, sulfentanil), aggiungendo sempre latex e clorexidina [12]. Un quadro riassuntivo del *work up* diagnostico è riportato in Figura 1.
Va considerato che anche con un corretto *work up* allergologico solo il 50-60% delle reazioni perioperatorie immediate è IgE mediato e quindi può essere diagnosticato con i test sopra indicati. Le reazioni pseudo allergiche, dovute a liberazione diretta di istamina, sono solo sospettabili in base alla storia clinica (spesso la gravità clinica è più lieve delle reazioni allergiche vere e proprie, anche se sono segnalati casi di anafilassi), alla negatività di un corretto *work up* allergologico e al rialzo dei livelli della triptasi sierica in fase acuta [40].
Nel caso si sospetti una reazione pseudoallergica è importante fornire all'anestesista alcune fondamentali raccomandazioni gestionali per i successivi interventi, come iniettare i farmaci per via endovenosa uno alla volta e lentamente, eseguire prima dell'anestesia una premedicazione con antistaminici, evitare i farmaci con elevata capacità istamino-liberatrice (es. miorilassanti, morfina, meperidina, codeina), utilizzare dove possibile tecniche anestesiologiche diverse [41].
Nonostante la complessità e la laboriosità della diagnostica allergologica, la frequenza e la particolare gravità di molte reazioni allergiche che avvengono nel setting perioperatorio impongono un percorso diagnostico dedicato a questo tipo di patologia. Tale percorso dovrebbe essere istituito in ogni Ospedale e riguardare sia la prevenzione che la corretta gestione delle allergie perioperatorie, al fine di poter operare i piccoli pazienti nelle migliori condizioni di sicurezza.



PEG: polietilenglicole; FANS: farmaci anti-infiammatori non steroidei; BAT: *Basophil Activation Test*

FIGURA 1. *Work up* diagnostico per reazioni allergiche perioperatorie.

Bibliografia

1 Sabato V, Platt P, Garcez T. Suspected perioperative allergic reactions: nomenclature and terminology. Br J Anaesth 2019;123:e13-e15.

2 Tacquard C, Collange O, Gomis P, et al. Anesthetic hypersensitivity reactions in France between 2011 and 2012: the 10th GERAP epidemiologic survey. Acta Anaesthesiol Scand 2017;61:290-299.

3 Khaleva E, Amber F, Garvey LH, et al. Perioperative anaphylaxis in children: etiology, time sequence, and patterns of clinical reactivity. Pediatr Allergy Immunol 2020;31:85-94.

4 Dewachter P, Kopac P, Laguna JJ, et al. Anaesthetic management of patients with pre-existing allergic conditions: a narrative review. Br J Anaesth 2019;123:e65-e81.

5 Patrick G, Fernandez MM. Perioperative considerations for the food allergic pediatric patient. Paediatr Anaesth 2017;27:461-740.

6 Kelly KJ, Sussman G. Latex allergy: where are we now and how did we get there? J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:1212-1216.

7 Patil SS, Sun L, Fox CJ, et al. Multiple drug allergies: recommendations for perioperative management. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2020;34:325-344.

8 Garvey LH, Dewachter P, Hepner DL, et al. Management of suspected immediate perioperative allergic reactions: an international overview and consensus recommendations. Br J Anaesth 2019;123:50-64.

9 Volcheck GW, Hepner DL. Identification and management of perioperative anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:2134-2142.

10 Melchiors BLB, Garvey LH. Investigation of perioperative hypersensitivity reactions: an update. Curr Opinion Allergy Clin Immunol 2020:20:338-345.

11 Michavila Gomez AV, Belver Gonzalez MT, Cortés Alvarez N, et al. Perioperative anaphylactic reactions: review and procedure protocol in paediatrics. Allergol Immunopathol 2015;43:203-214.

12 Laguna JJ, Archilla J, Dona I, et al. Practical guidelines for perioperative hypersensitivity reactions. J Investig Allergol Clin Immunol 2018;28:216-232.

13 Valent P, Akin C, Arock M, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cells disorders with special reference to mast cell activation sindrome: a consensus proposal. Int Arch Allergy Immunol 2012;157:215-225.

14 Mills A, Sice P, Ford SM. Anaesthesia related anaphylaxis: investigation and follow-up. Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain 2014;14:57-62.

15 Banerji A, Bhattacharya G, Heubner E, et al. Perioperative allergic reactions: allergy assestment and subsequent anestesia. J Allergy Clin Immunol Pract 2021;9:1980-1991.

16 Stepanovic B, Sommerfield D, Lucas M, et al. An update on allergy and anaphylaxis in pediatric anesthesia. Paediatr Anaesth 2019;29:892-900.

17 Garvey LH, Ebo G, Kroigaard M, et al. The use of drug provocation testing in the investigation of suspected immediate perioperative allergic reactions: current status. Br J Anaesth 2019:123:e126-e134.

18 Garvey LH, Ebo DG, Mertes PM. An EAACI position paper on the investigation of perioperative immediate hypersensitivity reactions. Allergy 2019;74:1872-1884.

19 Chiriac AM, Demoly P. Allergy to neuromuscular blocking agents. Presse Med 2016;45:768-773.

20 Baldo BA, Fisher MM, Pham NH. On the origin and specificity of antibodies to neuromuscular blocking (muscle relaxant) drugs: an immunochemical perspective. Clin Exp Allergy 2009;39:325-344.

21 Harper NJ, Dixon T, Dugue P, et al. Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. Anaesthesia 2009;64:199-211.

22 Laroche D, Lefrancois C, Gerard JL, et al. Early diagnosis of anaphylactic reactions to neuromuscular blocking drugs. Br J Anaesth 1992;69:611-614.

23 Fisher M, Bowey CJ. Intradermal compared with prick testing in the diagnosis of anesthetic allergy. Br J Anaesth 1997;79:59-63.

24 Mayorga C, Celik G, Rouzaire P, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EEACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy 2016;71:1103-1134.

25 Yoo HS, Yang EM, Kim MA, et al. A case of codeine induced anaphylaxis via oral route. Allergy Asthma Immunol Res 2014;6:95-97.

26 van Cuilembrog VR, Hermanides J, Bos EME, et al. Perioperative approach of allergic patients. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2021;35:11-25.

27 Bagley L, Kordun A, Sinnot S. Food allergy and reaction to propofol administration in a large pediatric population. Pediatric Anesth 2021;31:570-577.

28 Malinovsky JM, Chiriac AM, Tacquard C,et al. Allergy to local anesthetics: reality or myth? Presse Med 2016;45:753-757.

29 Broyles AD, Banerji A, Barmettler S, et al. Practical guidance for the evaluation and management of drug hypersensitivity: specific drugs. J Allergy Clin Immunol Pract 2020;8:s16-s116.

30 Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs, an ENDA/EAACI drug allergy interest group position paper. Allergy 2013;68:702-712.

31 Chiewchalermsri C, Sompornrattanaphan M, Wongsa C, et al. Chlorhexidine allergy: current challenges and future prospects. J Asthma Allergy 2020;13:127-133.

32 Opstrup MS, Malling HJ, Kroigaard M, et al. Standardized testing with chlorhexidine in perioperative allergy, a large single-centre evaluation. Allergy 2014;69:1390-1396.

33 Blaabjerg MS, Andersen KE, Bindslev-Jensen C, et al. Decrease in the rate of sensitization and clinical allergy to natural rubber latex. Contact Dematitis 2015;73:21-28.

34 Kelly KJ, Sussman G. Latex allergy: where are we now and how did we get there? J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:1212-1216.

35 Gonzalez-Delgado P, Fernandez J. Hypersensitivity reactions to heparins. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2016;16:315-322.

36 Caimmi S, Caimmi D, Cardinale F, et al. Perioperative anaphylaxis: uncommon agents. Int J Immunopathol Pharmacol 2011;24:61-68.

37 Horrow JC, Gregory P, Levit L, et al. Neither skin tests nor serum enzyme linked immunosorbent assay tests provide specificity for protamine allergy. Anesth Analg 1996;82:386-389.

38 Blanco C, Castillo R, Quiralte J. Anaphylaxis ti subcutaneous neutral protamine hagedorn insulin with simultaneous sensitization to protamine and insulin. Allergy 1996;51:421-424.

39 Sellaturay P, Nasser S, Ewan P. Polyethylene glycol-induced systemic allergic reactions (anaphylaxis). J Allergy Clin Immunol Pract 2021;9:670-675.

40 Garvey LH. Perioperative hypersensitivity reactions: diagnosis, treatment and evaluation. Curr Treat Options Allergy 2016;3:113-128.

41 Sancez PA, Ortiz PM, Rodriguez PA. Allergic reactions and pseudoallergies in surgical interventions with general anestesia. Allergol Immunopathol 2000;28:24-36.

SIAIP

Documenti dalle nostre Commissioni
Review

Aspetti regolatori dei percorsi assistenziali in Immunologia Pediatrica: le immunodeficienze primitive

A cura della Commissione Aspetti Regolatori dei Percorsi Assistenziali in Immunoallergologia Pediatrica della SIAIP
Claudio Pignata[1], Silvia Ricci[2], Sara Lovaste[3], Michele Fiore[4], Flavio Civitelli[5], Grazia Fenu[6], Marco Maria Mariani[7], Paolo Rosso[8], Roberto Bernardini[9] *(coordinatore)*

[1] Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali -Sezione Pediatria, Università "Federico II" di Napoli; [2] SOC Clinica Pediatrica - Immunologia Pediatrica, AOU A. Meyer, Firenze; [3] SC Pediatria, AOU Ospedale Maggiore della Carità, Università del Piemonte Orientale; [4] Pediatra di Famiglia, Genova; [5] Dipartimento Materno Infantile, ASL Toscana Sudest, Siena; [6] Struttura Autonoma Semplice di Broncopneumologia, AOU A. Meyer, Firenze; [7] Pediatra di Famiglia, Arezzo; [8] Pediatra di Famiglia, Torino; [9] SOC Pediatria e Neonatologia, Ospedale San Giuseppe, Empoli (FI)

ABSTRACT

Le immunodeficienze primitive sono un gruppo di malattie congenite rare e tuttavia in crescente ampliamento. Negli ultimi anni il numero dei pazienti affetti da immunodeficienza primitiva è aumentato grazie a nuove metodiche di diagnostica genetica e al miglioramento delle aspettative di vita conseguente a una diagnosi più precoce e a un trattamento più appropriato. Lo scopo della Commissione Nazionale della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP) "Aspetti Regolatori dei Percorsi Assistenziali in Immunoallergologia Pediatrica" è offrire al lettore un excursus sugli aspetti regolatori, sulle normative legislative europee e sui network esistenti nel nostro Paese che permettono di definire con lo screening neonatale il percorso di cura del paziente affetto da immunodeficienza primitiva dalla nascita lungo tutto il corso della vita, nell'accesso appropriato ai differenti centri di riferimento. Una migliore conoscenza di tali specifici percorsi diagnostici e assistenziali può migliorare l'approccio alle cure dei pazienti con immunodeficienza, implementando la capacità diagnostica e gestionale a lungo termine.

PAROLE CHIAVE: *aspetti regolatori, norme legislative, malattie rare, immunodeficienze primitive, screening neonatale per immunodeficienze*

PREMESSA

Le immunodeficienze primitive (IDP) rappresentano un gruppo eterogeneo di malattie rare, per lo più monogeniche, caratterizzate da difetti di sviluppo e/o funzione del sistema immunitario. A oggi sono circa 416 i difetti congeniti del sistema immunitario, che causano quadri fenotipici diversi quali: infezioni, allergie, autoimmunità e autoinfiammazione [1,2].

Le IDP rappresentano un settore della Pediatria in cui si è verificata una sorprendente evoluzione delle conoscenze nelle ultime due decadi. È stato, infatti, identificato un considerevole numero di nuove forme, ben definite dal punto di vista sia del quadro clinico che dell'alterazione genetica e del meccanismo molecolare sotteso. In conseguenza di tale ampliamento di conoscenze, in poco più di venti anni il numero delle IDP è passato dalle dieci malattie

CORRISPONDENZA
Roberto Bernardini
roberto.bernardini@uslcentro.toscana.it

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

Come citare questo articolo: Commissione Aspetti Regolatori dei Percorsi Assistenziali in Immunoallergologia Pediatrica della SIAIP, a cura della. Pignata C, Ricc S, Lovaste S, et al. Aspetti regolatori dei percorsi assistenziali in Immunologia Pediatrica: le immunodeficienze primitive. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(02):10-14. https://doi.org/10.53151/2531-3916-2021-2

© 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

note negli anni '80 alle oltre 400 forme nosograficamente distinte attualmente descritte [1,2]. Tale incremento di conoscenza è stato favorito dalla maggiore attenzione clinica e dall'avanzamento delle tecnologie di genetica e immunologia molecolare.
Le IDP vengono considerate patologie rare, ma grazie al sempre più comune utilizzo delle nuove tecniche di genetica (*Next Generation Sequencing*, NGS) e all'impiego in molti Paesi del mondo dei test di *screening* neonatali a oggi possiamo stimare una prevalenza collettiva di circa 1/1.000-1/5.000 [3-5].
Non sorprende, quindi, che gli scenari clinici di presentazione siano oggi alquanto diversi rispetto a quanto noto in passato e che, di conseguenza, siano cambiati anche i "classici" campanelli di allarme in grado di indirizzare il clinico nel riconoscere tali patologie.
In congruenza con tale espansione di conoscenze, la commissione di esperti dell'*International Union of Immunological Societies* (IUIS) aggiorna con cadenza biennale la classificazione delle IDP e fornisce al tempo stesso informazioni sulle anomalie genetiche responsabili del fenotipo clinico, in rapporto con le peculiari anomalie immunologiche e cliniche [1,2].
Nonostante l'enorme incremento di conoscenze degli ultimi anni e la disponibilità di tecnologie innovative, la diagnosi di IDP rimane ancora molto complessa soprattutto per operatori non esperti o che non abbiano accesso a una rete diagnostica integrata.
Attualmente, per alcune di queste patologie è ancora elevato il numero di casi in cui la diagnosi viene posta solo tardivamente. Ciò assume notevole rilevanza se si tiene conto che una diagnosi tempestiva, e quanto più precisa possibile, è fondamentale per ridurre la morbilità e la mortalità legate a danno irreversibile di organo.

OBIETTIVI

Il lavoro che si propone di fare la Commissione Nazionale della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP) "Aspetti Regolatori dei Percorsi Assistenziali in Immunoallergologia Pediatrica" è divulgare a un'ampia platea di operatori del settore gli aspetti regolatori per la gestione e l'accesso ai servizi dedicati in presidi deputati al trattamento dei pazienti con IDP e fornire elementi utili per un'omogeneità procedurale nell'approccio alla diagnosi di queste malattie rare e complesse. Particolare attenzione verrà rivolta a identificare i segni di presentazione, ovvero ai campanelli di allarme delle varie forme di IDP. L'auspicio è quello di migliorare l'integrazione tra i diversi attori (Pediatria del territorio, ospedali di primo livello, centri di II e III livello) in modo da aumentare la diffusione della conoscenza dei deficit immunitari primitivi e così favorire la diagnosi precoce e l'invio tempestivo al centro di riferimento.
In questo lavoro verranno trattati gli aspetti regolatori.

ASPETTI REGOLATORI

Ai sensi di quanto previsto nel Regolamento della Comunità Europea (CE) n. 141/2000 del Parlamento Europeo e del Consiglio, del 16 dicembre 1999 [6], una malattia si definisce rara quando la prevalenza dell'affezione in una determinata popolazione non è superiore a 5 casi su 10.000. Le IPD sono quindi considerate Malattie Rare (MR). Le MR rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie accomunate da problematiche assistenziali simili che richiedono una particolare e specifica tutela, per le difficoltà diagnostiche, la gravità clinica, il decorso cronico, gli esiti invalidanti e l'onerosità del trattamento.
Una delle principali difficoltà nella gestione delle MR, infatti, consiste nel porre il sospetto clinico precocemente, nell'effettuare una diagnosi tempestiva della malattia e avviare il trattamento appropriato nella fase iniziale, quando è ancora possibile determinare un sensibile miglioramento della qualità di vita dei pazienti. A tal proposito, nell'ambito del Piano Nazionale Malattie Rare (PNMR) 2013-16, approvato dalla Conferenza Stato-Regioni nella seduta del 16 ottobre 2014, una specifica attenzione è riservata alla prevenzione e alla diagnosi. Quanto riportato dal PNMR [7] è dedicato alle MR in generale, ma ben si adatta agli aspetti regolatori inerenti l'IDP. Il Piano, dopo una premessa e un'introduzione al contesto nazionale ed europeo, si dedica ad analizzare gli aspetti più critici dell'assistenza, focalizzando l'attenzione sull'organizzazione della rete dei presidi, sul sistema di monitoraggio (Registro nazionale e Registri regionali), sui problemi legati alla codifica delle MR e alle banche dati, ma in particolar modo sul percorso diagnostico e assistenziale, senza dimenticare gli strumenti per l'innovazione terapeutica e il ruolo delle Associazioni, alle quali si devono molti progressi nel campo delle MR.

Normativa di riferimento

La tutela delle MR e, nello specifico, delle immunodeficienze (identificate con codice di esenzione RCG160) è prevista dal Decreto Ministeriale 279/2001 [8], il quale disciplina le modalità di esenzione dalla partecipazione al costo per le correlate prestazioni di assistenza sanitaria e istituisce la Rete Nazionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi e la terapia delle MR. A tal fine è costituito presso l'Istituto Superiore di Sanità il Registro nazionale delle MR (articolo III).
A supporto della tutela dei pazienti affetti da IDP si dirige anche la proposta di legge n. 1733, presentata il 3 aprile 2019 su iniziativa dei Deputati Onorevoli Paolo Siani, Elena Carnevali, Gian Mario Fragomeli, Ubaldo Pagano, Luca Rizzo Nervo [9].
Tale proposta di legge è volta a stabilire una disciplina organica per la diagnosi e la cura delle immunodeficienze congenite, rispondendo alle necessità connesse alla patologia nonché ad assicurare omogeneneità di trattamento, su tutto il territorio nazionale, ai soggetti che ne sono affetti. In particolare, viene sottolineata l'importanza della diagnosi dei pazienti affetti da immunodeficienze congenite (articoli I-II).
Viene disposto inoltre (articoli III-IV) che le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano definiscano azioni programmate per giungere a una diagnosi precoce della patologia, attraverso: 1) la diagnosi prenatale mediante procedure di *screening* metabolico e

molecolare; 2) l'aggiornamento del personale socio-sanitario;3) la costituzione di reti integrate di Presidi sanitari, al fine di garantire le prestazioni indispensabili per i pazienti, quali la fisioterapia respiratoria, la riabilitazione motoria, la logopedia e la continuità nelle terapie sostitutive con immunoglobuline.
Nell'articolo VII viene proposta inoltre la promozione, in collaborazione con centri specializzati, di iniziative di educazione sanitaria e di formazione e aggiornamento professionali. Il ruolo fondamentale delle associazioni di pazienti e delle organizzazioni di volontariato viene riconosciuto nell'articolo VIII ed è proposto il loro coinvolgimento nell'assistenza dei pazienti affetti da IDP. Nella medesima direzione si indirizza anche la proposta di legge n. 1851 presentata, su iniziativa dell'Onorevole Giorgio Trizzino, alla camera dei deputati il 15 maggio 2019 [10].
Tale iniziativa riconosce le IDP come malattie di alto interesse sociale considerato il notevole grado di complessità e l'elevato numero di mortalità a esse associato, predisponendo quindi (articolo I), nell'ambito dei piani sanitari regionali, azioni programmate volte a identificare il maggior numero di patologie a esse riconducibili.
A tale scopo, vengono individuati (articolo II) nelle aziende ospedaliere e in quelle ospedaliero-universitarie gli ambiti operativi più idonei. Con l'articolo IV, composto da dodici commi, si esplicitano gli obblighi delle Regioni e delle Province autonome, dalla fornitura del materiale tecnico, strumentale e farmaceutico indispensabile per i pazienti alle terapie di riabilitazione, quali la fisioterapia respiratoria, la riabilitazione motoria, la logopedia e la continuità nelle terapie sostitutive con immunoglobuline. Le Regioni e le Province autonome hanno altresì l'obbligo di sostenere la ricerca, poiché è loro attribuita la possibilità di istituire, con altre Regioni limitrofe, consorzi per abbattere la spesa sanitaria. Il decreto introduce inoltre il concetto di "tessera personale" (articolo V), che attesta l'esistenza della malattia, riportando la diagnosi e le complicanze correlate alla malattia di base. Viene definito infine (articolo VI) il regime di assistenza, di cura e di riabilitazione dei pazienti affetti da IDP, in regime ospedaliero, ambulatoriale e di day-hospital, nonché a domicilio e si attribuisce ai centri specializzati il ruolo di offrire sostegno psicologico ai pazienti affetti da immunodeficienza congenita e anche alle relative famiglie.

Contesto europeo

Il Consiglio dell'Unione Europea raccomanda agli Stati Membri di elaborare e attuare piani o strategie appropriati per la tutela delle MR al fine di garantire alle persone affette l'accesso a un'assistenza qualitativamente elevata, dal punto di vista diagnostico e terapeutico.
A causa del limitato numero di pazienti, per garantire la diagnosi e la cura di queste malattie, la CE considera indispensabile l'istituzione di una rete di riferimento europea per le MR, nell'ambito della quale privilegiare, quando appropriato, il trasferimento e lo scambio delle esperienze, lo scambio di informazioni e di dati, di campioni biologici, di immagini radiologiche e altri elementi diagnostici, in luogo della movimentazione dei pazienti. Tra gli strumenti che la CE intende maggiormente condividere sono elencati i registri e i database, le linee guida, le immagini trasmesse per via telematica e le attività di formazione. In materia di costituzione di reti e di individuazione delle strutture che ne fanno parte, i documenti fondamentali sono le *Recommendations on Quality Criteria for Centres of Expertise for Rare Diseases in Member States* del 24 ottobre 2011 [11] e le *Recommendations on Rare diseases european reference networks* (RD ERNS) del 31 gennaio 2013 [12], recepite dalle Decisioni della Commissione (2014/286/UE e 2014/287/UE) del 10 marzo 2014 in materia di reti di riferimento europee. Tali raccomandazioni, elaborate per le MR in generale ma che ben si adattano alle IDP, evidenziano che i Centri di *expertise* devono essere individuati dagli Stati Membri quali strutture "esperte" per la diagnosi e cura di pazienti con MR in una definita area geografica, preferibilmente nazionale e, laddove necessario, internazionale. Essi includono o coordinano competenze multidisciplinari, contribuiscono a elaborare protocolli diagnostico-terapeutici, linee guida e buone pratiche cliniche e sono collegati con i laboratori specializzati e con le altre strutture (es. riabilitative), partecipano ad attività di ricerca scientifica, contribuiscono alla formazione dei medici, dei paramedici e dei professionisti non medici, forniscono informazioni e collaborano con le associazioni dei pazienti. Sono inoltre collegati con altri Centri di *expertise* nazionali ed europei.

Sistema nazionale di sorveglianza e monitoraggio e Associazioni di pazienti

Come sottolineato precedentemente, un ruolo di grande importanza è dato alle reti integrate di presidi sanitari e alle associazioni di medici, pazienti e volontari. Di seguito vengono riportate le principali presenti sul territorio nazionale nell'ambito delle IDP.

- Il *gruppo di lavoro Network Italiano per le Immunodeficienze Primitive* (IPINet) è stato istituito nel 1999, con lo scopo di formulare raccomandazioni diagnostiche e terapeutiche per le IDP da applicare sul territorio nazionale. Attualmente, sono attivi sul territorio nazionale 62 Centri IPINet e sono stati raccolti dati di circa 3.000 pazienti. Il gruppo è impegnato in numerosi ambiti, tra i quali l'implementazione di nuove metodiche diagnostiche e di protocolli terapeutici specifici per ogni forma di IDP.
- L'*Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica* (AIEOP, *www.aieop.org*) è costituita da specialisti in Pediatria, ma anche da ematologi, oncologi, chirurghi, biologi, infermieri, psicologi e da tutti gli operatori che si dedicano ai problemi dell'Ematologia, dell'Oncologia e dell'Immunologia nel bambino e nell'adolescente.
- L'*Associazione Immunodeficienze Primitive onlus* (AIP, *www.aip-it.org*) è stata fondata da un gruppo di pazienti, familiari e medici interessati alla diffusione dell'informazione e alla promozione della ricerca nel campo delle IDP. L'AIP aderisce all'*International Patient Organization for Primary Immunodeficiencies* (IPOPI), organismo internazionale che raggruppa le varie associazioni nazionali per le IDP.

Screening neonatale

Storicamente lo *screening* come test di popolazione viene fatto risalire agli inizi degli anni '60 negli Stati Uniti d'America quando Robert Guthrie sviluppò un test di inibizione batterica in grado di identificare i bambini affetti da fenilchetonuria.

Tale metodo venne progressivamente applicato in quasi tutti i Paesi, inclusa l'Italia, dove lo *screening* neonatale per la fenilchetonuria arrivò nel 1973 e venne gradualmente avviato su tutto il territorio nazionale. Nel decennio successivo prese il via sia negli USA che in Europa, Italia compresa, anche lo *screening* neonatale per l'ipotiroidismo congenito e, poi quello per la fibrosi cistica (attuati con metodiche diverse). Lo *screening* neonatale per queste tre malattie è diventato obbligatorio per tutti i nati sul territorio italiano con la legge n. 104 del 5 febbraio 1992 [13] e successivi regolamenti attuativi. A favore dello *screening* neonatale si esprimono inoltre le seguenti normative: DPCM 9 luglio 1999; legge n. 548/1993; legge n. 244/2007; legge n. 147/2013, articolo 1, comma 229; legge n. 167/2016; e il Decreto del Ministero della Salute 13 ottobre 2016. L'obiettivo primario dello *screening* neonatale, codificato di criteri di Wilson e Jungner [14], è identificare precocemente tutti i neonati asintomatici ma affetti da malattie gravi per cui è disponibile un trattamento efficace e in relazione alle quali una diagnosi tempestiva e il successivo trattamento possono prevenire l'insorgenza di gravi sequele [15].

Fino a pochi anni fa non era possibile identificare i bambini affetti da IDP prima dell'insorgenza delle complicanze infettive. Tuttavia, i progressi della tecnologia permettono oggi, tramite lo *screening* neonatale esteso (SNE), di identificare gli affetti da forme gravi di IDP, come l'immunodeficienza severa combinata [16].

Differenti programmi di *screening* IDP sono già stati attivati nella maggior parte degli Stati americani, in Taiwan, in Israele, in Qatar e in diverse Regioni canadesi [17]. Molti progetti pilota sono stati attivati in Europa e anche in Italia, dove alcuni centri hanno condotto studi sperimentali su programmi di *screening* per immunodeficienze severe combinate, per agammaglobulinemia XL o AR, ottenendo significativi risultati [18-20].

Sul territorio nazionale, si esprimono la legge n. 167/2016 [21]e il Decreto Ministeriale del 13 ottobre 2016 [22]; entrambi hanno la finalità di garantire la prevenzione delle malattie metaboliche ereditarie, delle malattie neuromuscolari genetiche, delle immunodeficienze congenite severe e delle malattie da accumulo lisosomiale, attraverso l'inserimento nei livelli essenziali di assistenza (LEA) degli *screening* neonatali obbligatori, da effettuare su tutti i nati a seguito di parti effettuati in strutture ospedaliere o a domicilio, per consentire diagnosi precoci e un tempestivo trattamento delle patologie (comma modificato dall'articolo 1, comma 544, lettera a).

Grazie all'emendamento alla legge 167/2016 a ottobre 2018 il Ministero ha potuto decidere di estendere il test anche a patologie diverse dalle metaboliche come per esempio le IDP [23].

Al momento risulta approvato presso la Camera dei Deputati l'emendamento al decreto di legge Milleproroghe (25.21, a prima firma dell'Onorevole Lisa Noja), secondo cui il Ministero della Salute dovrà presto completare la procedura per l'estensione dello SNE su tutto il territorio nazionale, abbattendo intollerabili disuguaglianze tra differenti Paesi e Regioni.

Bibliografia

1 Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol 2020;40:24-64.

2 Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS Phenotypical Classification. J Clin Immunol 2020;40:66-81.

3 Cirillo E, Giardino G, Gallo V, et al. Severe combined immunodeficiency - an update. Ann N Y Acad Sci 2015;1356:90-106.

4 Meyts I, Bosch B, Bolze A, et al. Exome and genome sequencing for inborn errors of immunity. J Allergy Clin Immunol 2016;138:957-969.

5 Gallo V, Dotta L, Giardino G, et al. Diagnostics of primary immunodeficiencies through next-generation sequencing. Front Immunol 2016;7:466.

6 Regolamento (CE) n. 141/2000 del Parlamento europeo e del Consiglio, 16 dicembre 1999.

7 Piano Nazionale Malattie Rare 2013-16, approvato dalla Conferenza Stato-Regioni nella seduta del 16 ottobre 2014. Consultabile su: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2153 (verificato il 10.12.2020).

8 Decreto Ministeriale n. 279/2001: "Regolamento di istituzione della rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie, ai sensi dell'articolo 5, comma 1, lettera b), del decreto legislativo 29 aprile 1998, n. 124", pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 160 del 12-7-2001 - Suppl. Ordinario n. 180/L.

9 Proposta di Legge n. 1733 (presentata il 3 aprile 2019): "Disposizioni concernenti la diagnosi, l'assistenza e la cura delle immunodeficienze congenite (IDC)".

10 Proposta di Legge n. 1851 (presentata il 5 maggio 2019 alla Camera dei Deputati): "Disposizioni concernenti la diagnosi e la cura delle immunodeficienze congenite e l'assistenza delle persone che ne sono affette".

11 Recommendations on Quality Criteria for Centres of Expertise for Rare Diseases in Member States (EUCERD), 24 ottobre 2001, EC 2011/24/EU.

12 Recommendations on Rare Diseases European Reference Networks (RD ERNS), 31 gennaio 2013.

13 Legge n. 104/1992: "Legge-quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate (articolo VI)".

14 Wilson J, Jungner G. The principles and practice of screening for disease. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1968.

15 Pai SY, Logan BR, Griffith LM, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. N Engl J Med 2014;371:434-446.

16 King J, Ludvigsson JF, Hammarström L. Newborn screening for primary immunodeficiency diseases: the past, the present and the future. Int J Neonatal Screening. 2017;3:19.

17 King JR, Hammarström L. Newborn screening for primary immunodeficiency diseases: history, current and future practice. J Clin Immunol 2018;38:56-66.

[18] Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, et al. Newborn screening for severe primary immunodeficiency diseases in Sweden - a 2-year pilot TREC and KREC screening study. J Clin Immunol 2017;37:51-60.

[19] Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. JAMA 2014;312:729-738.

[20] Azzari C, la Marca G, Resti M. Neonatal screening for severe combined immunodeficiency caused by an adenosine deaminase defect: a reliable and inexpensive method using tandem mass spectrometry. J Allergy Clin Immunol 2011;127:1394-1399.

[21] Legge 19 agosto 2016, n. 167: "Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie (16G00180)" (pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale Serie Generale n. 203 del 31 agosto 2016). Consultabile su: https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2016/08/31/16G00180/sg

[22] Decreto del Ministero della Salute 13 ottobre 2016: Disposizioni per l'avvio dello screening neonatale per la diagnosi precoce di malattie metaboliche ereditarie (GU n.267 del 15-11-2016)

[23] Emendamento (AC1334 a prima firma dell'On. Volpi) legge di bilancio 2019: "Modifiche alla legge 19 agosto 2016, n. 167 'Disposizioni in materia di accertamenti diagnostici neonatali obbligatori per la prevenzione e la cura delle malattie metaboliche ereditarie'". Legge n. 145 del 30 dicembre 2018 pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n. 302 del 31 dicembre 2018.

Letteratura in pillole

Commento a cura di Rossella Giorgio [1], Carla Mastrorilli [1], Michela Procaccianti [2], Angelica Santoro [3]

[1] UO Pediatria e Pronto Soccorso, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico, Bari; [2] Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Parma; [3] UO Pediatria, Dipartimento di Ostetricia-Ginecologia e Pediatria, Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS, Reggio Emilia

NEW INSIGHTS INTO FOOD PROTEIN-INDUCED ENTEROCOLITIS IN CHILDREN

C. Mastrorilli, A. Santoro, M. Procaccianti, et al.

Minerva Pediatrica 2020;72:416-23

L'enterocolite allergica (*food protein-induced enterocolitis syndrome*, FPIES) rappresenta una forma di allergia alimentare non IgE-mediata con esordio generalmente nel primo anno di vita, benché siano stati segnalati casi più tardivi. Clinicamente la FPIES può essere classificata in due differenti fenotipi: acuto e cronico. La FPIES acuta si manifesta con vomito incoercibile dopo circa 1-4 ore dall'assunzione dell'alimento sospetto, che può essere seguito da diarrea e associato a letargia, ipotonia, ipotensione, ipotermia e squilibri metabolici. Va considerato che un attacco acuto di FPIES può trasformarsi in una emergenza medica evolvendo in shock ipovolemico nel 15% dei casi. La FPIES cronica si manifesta con diarrea persistente, scarso accrescimento, ipoalbuminemia o episodi acuti ricorrenti; è tipica nei bambini con età inferiore a 4 mesi dopo esposizione ripetuta ai cibi incriminati. Gli alimenti trigger di FPIES più frequenti sono latte vaccino, latte di soia e cerali e i pazienti possono avere uno o più alimenti trigger, con variazioni in base alle abitudini alimentari (es. FPIES causata da pesce in Italia e Spagna). Il meccanismo patogenetico alla base della FPIES è ancora poco chiaro. Secondo alcuni studi, il disturbo sarebbe causato da un'infiammazione locale indotta dalle proteine dell'alimento trigger, che determina un aumento della permeabilità intestinale con passaggio di liquidi intraluminale. Recenti lavori hanno evidenziato il ruolo delle cellule T nella patogenesi della FPIES, in particolare dei linfociti Th2 responsabili della produzione citochinica e dei linfociti T regolatori nell'acquisizione della tolleranza, ma tali dati devono essere ancora confermati. La diagnosi di FPIES è clinica e spesso viene posta con notevole ritardo sia per la ridotta consapevolezza della malattia sia per l'assenza di sintomi patognomonici. Recentemente, sono stati presentati nuovi criteri diagnostici per la FPIES acuta basati su un sistema di criteri maggiori e minori, come mostrato in Tabella I. Al contrario, non vi sono criteri diagnostici per la FPIES cronica. Attualmente non sono disponibili test di laboratorio specifici per la diagnosi di FPIES. Nella forma acuta, si osservano comunemente neutrofilia (≥ 1500/mL), con picco 6 ore dopo l'ingestione, trombocitosi nel 65% dei casi, incremento della calprotectina fecale e talvolta lieve aumento della proteina C reattiva. Le attuali linee guida non raccomandano esami radiologici o endoscopici nel *work-up* diagnostico benché utili nella diagnostica differenziale. I prick test cutanei sono negativi nella maggior parte dei casi (cosiddetta forma tipica) e il dosaggio delle IgE specifiche andrebbe preso in considerazione prima di eseguire un *challenge* orale per escludere una possibile conversione in un'allergia alimentare IgE-mediata. Il *gold-standard* diagnostico della FPIES è rappresentato dal test di provocazione orale (TPO), necessario in caso di storia clinica dubbia e utile per valutare lo sviluppo della tolleranza nei confronti dell'alimento incriminato. Sono stati proposti diversi protocolli per TPO, tuttavia mancano studi sistematici su dose totale e regimi posologici di esecuzione. La gestione della FPIES comprende una terapia di fase acuta e una terapia di mantenimento per prevenire nuovi episodi e carenze nutrizionali. Il trattamento dell'episodio acuto è rappresentato dall'idratazione per via orale o endovenosa in base alla gravità dell'attacco. Nelle reazioni gravi possono essere necessarie terapie supplementari (es.

CORRISPONDENZA

Carla Mastrorilli
carla.mastrorilli@icloud.com

Come citare questo articolo: New insights into food protein-induced enterocolitis in children. Commento a cura di Giorgio R, Mastrorilli C, Santoro A, et al. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(02):15-16. https://doi.org/10.53151/2531-3916-2021-3

© 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

TABELLA I. Criteri diagnostici per *food protein-induced enterocolitis syndrome* (FPIES) acuta e cronica e criteri diagnostici per l'interpretazione di un test di provocazione orale (TPO) positivo per FPIES.

FPIES acuta: una diagnosi positiva necessita di un criterio maggiore e almeno 3 criteri minori	
Criterio maggiore: vomito 1-4 h dopo l'ingestione dell'alimento sospetto e assenza di sintomi cutanei o respiratori IgE mediati	Criteri minori: • almeno un secondo episodio di vomito ripetuto dopo l'ingestione di uno stesso alimento • vomito ripetuto 1-4 h dopo l'ingestione di un diverso alimento • letargia • pallore • accesso in pronto soccorso • necessità di idratazione parenterale • diarrea entro le 24 ore • ipotensione • ipotermia
FPIES cronica	
Lieve: vomito intermittente e/o diarrea, con ritardo di crescita, senza disidratazione.	Il criterio più importante è la risoluzione dei sintomi dopo l'eliminazione dell'alimento offendente, con sintomi acuti dopo la reintroduzione. Il TPO è richiesto per confermare la diagnosi
Severa: vomito intermittente e diarrea (possibile con sangue), potenziale disidratazione quando l'alimento offendente è regolarmente consumato.	
Criteri positivi per TPO: il TPO sarà considerato positivo per FPIES con un criterio maggiore più almeno 2 criteri minori.	
Criterio maggiore: vomito 1-4 h dopo l'ingestione dell'alimento sospetto e assenza di sintomi IgE mediati	Criteri minori: • letargia • pallore • diarrea entro 5-10 h • ipotensione • ipotermia • aumento della conta dei neutrofili $\geq$ 1500

ossigeno di supporto per distress respiratorio, bicarbonato per acidemia, blu di metilene per metaemoglinemia o vasopressori per ipotensione). Nella gestione dell'emesi acuta, l'ondansetron rappresenta un trattamento efficace (somministrabile nei bambini di età superiore ai 6 mesi), perché ne riduce la durata e la gravità. Nonostante l'uso di ondansetron appaia molto promettente, mancano ancora studi di controllo randomizzati. L'uso di corticosteroidi non è sufficientemente supportato dagli studi, sebbene sia di comune utilizzo nella pratica clinica. Il caposaldo della gestione a lungo termine della FPIES è rappresentato dall'eliminazione dell'alimento trigger. Per i bambini allattati al seno di solito non è consigliata l'eliminazione dalla dieta materna dell'alimento sospetto, a meno che non si tratti di allattamento materno esclusivo. Per i neonati con FPIES da latte vaccino può essere consigliata una formula estesamente idrolizzata. Poiché il rischio di reattività sia alla soia che al latte è segnalato nel 20-40% dei casi negli Stati Uniti, sebbene vari da paese a paese, è indicato introdurre latte di soia sotto controllo medico. Bambini con FPIES da latte di soia o vaccino potrebbero presentare un rischio aumentato di reazione a cibi solidi, ciò nonostante non è indicato ritardare il tempo di divezzamento oltre il 6° mese di vita. Per l'introduzione di alimenti "a rischio" quali cereali, legumi e pollame, è indicato eseguire un TPO in regime ospedaliero. Poiché la storia naturale della FPIES varia a seconda dell'allergene coinvolto, del paese di origine e della gravità della reazione iniziale, i bambini dovrebbero periodicamente eseguire TPO per valutare la persistenza dell'allergia. La tempistica riguardo il challenge orale è ancora dibattuta. Alcuni studi considerano il TPO per gli alimenti più comuni (latte vaccino, riso, uova) entro i 18-24 mesi di vita; per gli altri allergeni si può attendere anche i 5 anni con acquisizione di tolleranza ritardata. Il TPO deve essere eseguito almeno 12-18 mesi dopo l'ultima reazione.

Questionario ECM FAD
disponibile dal 1° luglio 2021 su:
www.siaip.it

Le terapie biologiche nelle malattie allergiche

Martina Votto, Luca Sabino, Carmela Crapanzano, Maria De Filippo, Giulia Dobbiani, Giulia Palocci, Emilia Rizzo, Claudia Santamaria, Eleonora Vitrani, Gian Luigi Marseglia, Amelia Licari

Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Dipartimento di Scienze Cliniche, Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università degli Studi di Pavia

PAROLE CHIAVE: *asma grave, orticaria cronica spontanea, dermatite atopica, omalizumab, mepolizumab, dupilumab*

CORRISPONDENZA
Amelia Licari
amelia.licari@unipv.it

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

Come citare questo articolo: Votto M, Sabino L, Crapanzano C, et al. Le terapie biologiche nelle malattie allergiche. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(02):I-XVI. https://doi.org/10.53151/2531-3916-2021-4

© 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

Negli ultimi decenni anche in ambito allergologico si è progressivamente assistito al passaggio da una terapia standardizzata a un approccio terapeutico che si adatta, con sempre più precisione, alle caratteristiche del singolo paziente. L'approccio terapeutico "personalizzato" prevede l'utilizzo di nuovi farmaci rivolti verso specifiche molecole chiave dell'infiammazione allergica. Lo sviluppo dei farmaci biologici, in grado di bloccare direttamente o indirettamente specifici *pathways*, è uno dei maggiori traguardi in ambito di Medicina di Precisione.
Con l'espressione "farmaco biologico" si intende un principio attivo ad alto peso molecolare, ottenuto a partire da un substrato biologico appositamente creato tramite tecniche di ingegneria genetica. A differenza dei farmaci tradizionali ottenuti per sintesi chimica, i farmaci biologici richiedono una particolare attenzione relativa al processo di produzione, in quanto è questo a determinare l'unicità e le caratteristiche del farmaco biologico stesso. Tra i farmaci biologici si annoverano gli ormoni di sintesi, i vaccini e, soprattutto, gli anticorpi monoclonali, che hanno rivoluzionato la terapia delle più comuni patologie infiammatorie croniche. Nello specifico, l'anticorpo monoclonale è un'immunoglobulina (chimerica o umanizzata) ottenuta tramite la tecnica del DNA ricombinante a partire da un unico clone di linfociti B reso immortale. Il clone è in grado quindi di produrre una serie illimitata di anticorpi tutti uguali a se stessi e tutti diretti verso uno specifico *target* molecolare. Il panorama di anticorpi monoclonali disponibili in ambito allergologico è in continua espansione, pertanto l'obiettivo di questo corso FAD è riassumere le più recenti evidenze scientifiche sulle terapie biologiche disponibili per la cura delle malattie allergiche in età pediatrica.

Asma bronchiale

L'asma bronchiale è la più comune patologia infiammatoria cronica delle vie aeree, caratterizzata da:

- episodi ricorrenti di dispnea, respiro sibilante, tosse e senso di costrizione toracica;
- ostruzione bronchiale di solito reversibile;
- iperreattività bronchiale,
- infiltrazione di cellule infiammatorie, rilascio di mediatori e rimodellamento strutturale delle vie aeree [1].

Si stima che nel mondo le persone affette da asma siano più di 300 milioni. Mentre in età pediatrica l'asma prevale soprattutto nel sesso maschile, a partire dall'adolescenza i soggetti di sesso femminile risultano maggiormente colpiti [2]. L'asma è una malattia dal notevole impatto psicosociale ed economico, anche superiore a quello di altre patologie, come la tubercolosi e l'HIV [1].

Patogenesi dell'asma bronchiale

L'asma è una condizione clinica eterogenea, il cui substrato infiammatorio è il risultato di complesse interazioni genetico-ambientali. A oggi è più opportuno definire l'asma come una sindrome che come una singola patologia. È quindi fondamentale identificare e caratterizzare i meccanismi patogenetici sottostanti, individuando i cosiddetti "endotipi" specifici di malattia, affinché sia sempre più possibile personalizzare le terapie [3]. Una distinzione endotipica può essere fatta tra la forma di asma di tipo 2 o propriamente allergica e quella non-tipo 2 o non-allergica [4].

L'asma allergico è la forma più frequente nella popolazione pediatrica ed è caratterizzata dalla produzione delle tipiche citochine dell'infiammazione di tipo 2, come l'IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 [3,5]. L'esposizione delle vie aeree all'allergene attiva la produzione di alcune citochine di derivazione epiteliale [linfopoietina timica stromale (TSLP), IL-33 e IL-25] che determinano, a loro volta, la differenziazione dei progenitori linfoidi in linfociti innati di tipo 2 (ILC2) e linfociti Th2, anch'essi in grado di rilasciare mediatori che alimentano e perpetuano l'infiammazione [5]. L'IL-4 gioca un ruolo fondamentale nel promuovere la produzione delle IgE specifiche. L'IL-5 è invece principalmente implicata nella proliferazione e differenziazione degli eosinofili, il cui accumulo a livello tissutale è promosso dall'IL-13 [6]. L'IL-13 inoltre favorisce il rimodellamento tissutale dei bronchi. L'infiammazione mediata da queste citochine, insieme alla metaplasia delle cellule mucipare e all'aumentata produzione di muco, concorre a determinare l'iperreattività delle vie aree nei pazienti asmatici [4].

Terapie biologiche dell'asma bronchiale

Gli obiettivi della terapia dell'asma sono rappresentati dal controllo dei sintomi e dalla prevenzione delle esacerbazioni, del rimodellamento bronchiale e degli effetti collaterali dei trattamenti di lunga durata [7]. Secondo le linee guida (LG) GINA, la gestione dell'asma nel bambino prevede un approccio farmacologico costituito da 5 *step* progressivi, partendo dalla somministrazione di basse dosi di corticosteroidi inalatori (ICS), che possono essere aumentati o associati ad altri farmaci, come i broncodilatatori a lunga durata d'azione (LABA) [8]. Circa il 5% dei pazienti asmatici presenta un fenotipo più grave di malattia che spesso richiede terapie con steroidi per via orale (OCS) o terapie aggiuntive con farmaci biologici (*step* 5).[7-10] I farmaci biologici attualmente utilizzati per la gestione dell'asma bronchiale grave hanno come principale target le IgE circolanti (omalizumab), l'IL-5 (mepolizumab e reslizumab), il recettore dell'IL-5 (benralizumab) e il recettore dell'IL-4 (dupilumab).

BOX 1

Definizione di asma bronchiale grave secondo le linee guida attuali

ERS/ATS 2020 [9]: asma trattato con alte dosi di ICS + un secondo farmaco (e/o steroidi sistemici) per mantenere un buon controllo dei sintomi o che persiste non controllato.

GINA 2020 [8]: asma che richiede la terapia ottimizzata degli *step* 4 o 5 per mantenere un buon controllo dei sintomi e ridurre il numero di esacerbazioni (≥ 2/anno o ≥ 1 ospedalizzazione/anno). L'asma è "non-controllato" nonostante l'aderenza ottimale alle terapie degli *step* 4 o 5.

BTS 2019 [10]: nonostante la prescrizione di alte dosi di terapia (ICS medio dosaggio + LABA o LTRA; basse dosi di ICS + LABA o LTRA + una terapia aggiuntiva; o uso frequente di OCS) i sintomi dell'asma e le riacutizzazioni persistono.

Omalizumab

Omalizumab è stato il primo anticorpo monoclonale umanizzato impiegato in ambito allergologico (Fig. 1) [11]. Approvato per la prima volta nel 2003 dalla *Food and Drug Administration* (FDA) per il trattamento dell'asma allergico moderato-grave a partire dai 12 anni, omalizumab ha ricevuto l'estensione della sua indicazione a partire dai 6 anni di età nel 2009 per i Paesi europei e successivamente anche negli Stati Uniti [12]. Questo farmaco biologico è stato inoltre approvato e registrato nel 2014 per il trattamento dell'orticaria cronica spontanea, con o senza angioedema, per i pazienti di età superiore a 12 anni che presentano scarso controllo delle manifestazioni cutanee nonostante la terapia convenzionale con antistaminici [12,13]. Omalizumab è particolarmente indicato nell'asma bronchiale allergico caratterizzato da sintomi respiratori frequenti, anche notturni, e ripetute esacerbazioni asmatiche, nonostante il trattamento ottimizzato con dosi massimali di ICS + LABA [12]. Negli adulti e nei pazienti di età superiore ai 12 anni, oltre al criterio clinico, si considera anche l'alterazione dei valori di funzionalità respiratoria (FEV_1 < 80%).

Le evidenze di efficacia e sicurezza di omalizumab sono state ampiamente dimostrate nei tre studi registrativi eseguiti in pazienti pediatrici affetti da asma allergico moderato-grave che hanno portato all'approvazione del farmaco ormai più di 10 anni fa (Tab. I). Una revisione sistematica della letteratura pediatrica ha confermato l'efficacia di omalizumab nel ridurre il numero di esacerbazioni asmatiche e di ospedalizzazioni per asma e la necessità di ricorrere a OCS in fase acuta [11,12]. In particolare, nei pazienti di età compresa tra i 6 e i 12 anni è stata osservata una riduzione significativa nell'utilizzo di farmaci *rescue* con un'eccellente risposta nella maggioranza dei pazienti trattati. Tramite il potenziamento della risposta antivirale mediata dall'IFNα, omalizumab sembrerebbe inoltre ridurre anche il numero delle riacutizzazioni asmatiche conseguenti a infezioni virali [14]. Tutti questi effetti portano a un miglioramento globale del controllo dell'asma che si ripercuote positivamente sulla qualità di vita del bambino e dei suoi familiari, riducendo anche i giorni di assenza scolastica e lavorativa [15-19].

Omalizumab viene somministrato in ambiente ospedaliero per via sottocutanea ogni 2 o 4 settimane a un dosaggio che

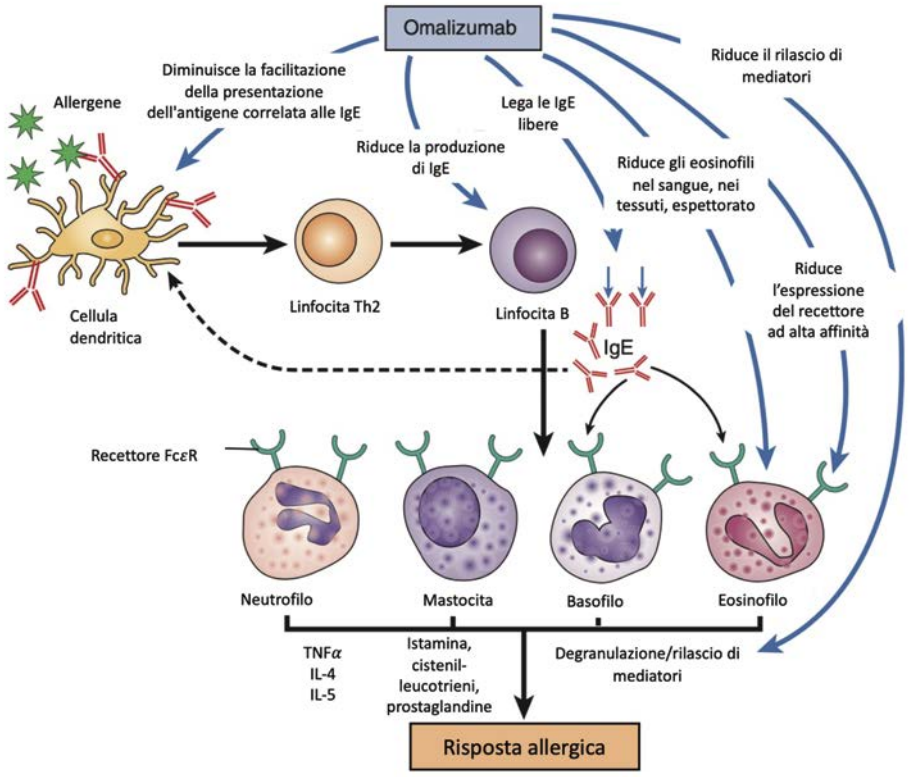


FIGURA 1. Meccanismo d'azione di omalizumab (da Eyerich et al. 2019, mod.) [4].

dipende dal peso del paziente e dal valore delle IgE totali pretrattamento (comprese tra 30 e 1.500 UI/ml) [12]. La durata complessiva del trattamento viene stabilita sulla base della risposta del singolo paziente dopo 16 settimane dall'inizio della terapia [12]. La valutazione dell'efficacia clinica si basa soprattutto sull'analisi di parametri clinico-anamnestici, quali il numero di esacerbazioni e/o ospedalizzazioni, la riduzione dell'utilizzo di OCS e il complessivo miglioramento della qualità della vita, in termini di controllo dei sintomi diurni e notturni, oltre che della funzionalità respiratoria [12].

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza del farmaco, le reazioni avverse più comunemente riferite negli studi pubblicati sono la cefalea e le reazioni locali nel sito di iniezione (edema, arrossamento, dolore e prurito) riportate soprattutto nei pazienti di età > 12 anni. Nei pazienti di età compresa tra 6 e 12 anni si sono registrati più frequentemente cefalea, febbre e dolore addominale. Il rischio di reazione anafilattica si attesta attorno allo 0,14%, valore sovrapponibile a quello di altri farmaci attualmente in commercio per l'età pediatrica come i FANS e le penicilline [20]. Anche per quanto riguarda la sicurezza a lungo termine, l'analisi degli studi clinici pubblicati negli ultimi 10 anni non ha dimostrato un'aumentata incidenza di neoplasie nei soggetti trattati con omalizumab [21].

Nonostante la vasta esperienza clinica sull'utilizzo di omalizumab, rimangono ancora da definire alcuni aspetti fondamentali [22]. Tra questi: la durata ottimale della terapia, per la quale al momento non esistono indicazioni precise in letteratura, e gli effetti a lungo termine dopo la sospensione. Gli studi clinici registrativi sono concordi nel ritenere che un periodo di almeno 16 settimane possa rappresentare un tempo minimo adeguato perché il trattamento dimostri la sua efficacia. Rimane comunque da definire per quanto tempo proseguire il trattamento, anche nei soggetti che hanno ottenuto una buona risposta clinica. Solo recentemente, uno studio *real life* francese ha mostrato l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di omalizumab, anche dopo 24 mesi dalla sua sospensione [23]. Inoltre, l'efficacia e soprattutto l'ottimo profilo di sicurezza a lungo termine sono stati confermati da un ampio studio osservazione spagnolo di 484 bambini e adolescenti sottoposti a terapia con omalizumab, alcuni (21%) anche per 6 anni [24].

È stata proposta una strategia alternativa alla terapia continuativa, ovvero la somministrazione di omalizumab per 4-6 settimane prima della stagione autunnale che coincide con il ritorno a scuola dei bambini asmatici [25]. A sostegno di tale proposta non vi sono però studi che ne dimostrino gli effetti sul controllo dell'asma, sulla qualità della vita e sugli eventi avversi.

Tabella I. Principali studi clinici sull'uso di omalizumab in pazienti pediatrici con asma grave.

Autori	Studio	Durata	Partecipanti	Risultati
Milgrom et al. [32]	Registrativo. Randomizzato, in doppio cieco, *vs* placebo	28 settimane	Età: 6-12 anni n = 334	Riduzione uso di CSI e del tasso di esacerbazioni
Lanier et al. [33]	Registrativo. Randomizzato, in doppio cieco, *vs* placebo	52 settimane	Età: 6-12 anni n = 627	Riduzione del tasso di esacerbazioni e ospedalizzazioni
Busse et al. [34]	Registrativo. Randomizzato, in doppio cieco, *vs* placebo	60 settimane	Età: 6-20 anni n = 419	Riduzione del numero di giorni senza sintomi asmatici, dose di CSI, esacerbazioni stagionali
Deschildre et al. [35]	*Real-life*. Osservazionale	52 settimane	Età: 6-18 anni n = 104	Dopo 52 settimane di terapia, il67% dei pazienti ha raggiunto un buon controllo dell'asma, una riduzione del numero di esacerbazioni e della dose media di CSI
Deschildre et al. [36]	*Real-life*. Osservazionale	104 settimane	Età: 6-18 anni n = 104	Dopo 104 settimane di terapia, l'80% dei pazienti ha raggiunto un buon controllo dell'asma e una riduzione del numero di esacerbazioni
Licari et al. [37]	*Real-life*. Osservazionale	52 settimane	Età: 6-26 anni n = 47	Riduzione del tasso di esacerbazioni rispetto all'anno precedente l'inizio della terapia e delle ospedalizzazioni

CSI: corticosteroidi inalatori.

A oggi non esistono indicazioni relative al *follow-up* dei pazienti che interrompono il trattamento. Gli unici studi presenti in letteratura in pazienti in età pediatrica riportano un'efficacia clinica sostenuta della terapia con anti-IgE, anche dopo la sospensione [26,27].

Le strategie di ottimizzazione delle terapie biologiche non possono prescindere dall'identificazione e dalla validazione di biomarcatori predittivi di risposta terapeutica utili per il monitoraggio della terapia [3]. Un aspetto importante è infatti l'identificazione di biomarcatori predittivi di risposta terapeutica, utili per il monitoraggio della terapia [3]. Sheehan et al. recentemente hanno dimostrato che i bambini che rispondono meglio a omalizumab sono quelli con comorbidità (dermatite atopica, allergia alimentare e polisensibilizzazione allergica), con eosinofilia periferica ed elevati livelli di IgE totali [28]. Inoltre, livelli basali di FeNO > 20 ppb suggerirebbero una migliore risposta clinica al trattamento [3,7,12]. Nonostante siano disponibili evidenze in pazienti adulti affetti da asma grave, non è ancora stata dimostrata in età pediatrica un'eventuale azione di interferenza e prevenzione da parte di omalizumab sui processi di rimodellamento bronchiale [3,7,12].

Ulteriori studi sono necessari per definire i limiti di prescrizione di questa terapia, come l'utilizzo nei bambini di età inferiore ai 6 anni, nei pazienti con asma grave non allergico e nei bambini con valori di IgE > 1.500 UI/ml. Esistono studi preliminari promettenti per i pazienti affetti da asma grave non allergico e per quelli con valori di IgE > 1.500 UI/ml. È in corso un trial sull'efficacia di omalizumab nei bambini di età inferiore ai 6 anni. In particolare, è attualmente in fase di arruolamento uno studio di fase II (PARK: *Preventing Asthma in High Risk Kids*) randomizzato in doppio cieco *vs* placebo per testare a lungo termine l'efficacia di omalizumab in bambini di età compresa tra 2 e 3 anni ad alto rischio di sviluppare asma [29].

BOX 2
Meccanismo d'azione di omalizumab

Omalizumab è un'immunoglobulina di sottoclasse IgG1. Agisce sia neutralizzando le IgE circolanti sia direttamente riducendo l'espressione del recettore ad alta affinità delle IgE (FcR) sulla superficie di mastociti, basofili, eosinofili e neutrofili, inibendo in tal modo il rilascio di mediatori infiammatori (Fig. 1) [4,12]. Legandosi alle IgE libere, omalizumab ne previene il riconoscimento da parte dei recettori ad alta e bassa affinità con conseguenziale inibizione dell'attivazione dell'infiammazione allergica. Una conferma del suo meccanismo d'azione è data dal riscontro di una significativa riduzione delle IgE presenti sia nella mucosa delle vie aeree sia nel sangue di pazienti asmatici a 16 settimane dall'inizio della terapia. Inoltre, alcuni report hanno mostrato che omalizumab riduce l'attivazione cellulare, in particolar modo inibendo la degranulazione sia dei mastociti che dei basofili [30]. Studi più recenti hanno evidenziato un possibile ruolo di omalizumab nel ridurre l'espressione di mediatori del rimodellamento tissutale a livello bronchiale [31]. Infine, studi a lungo termine hanno mostrato che omalizumab sembrerebbe ridurre persistentemente la produzione di IgE, anche dopo la sospensione della terapia.

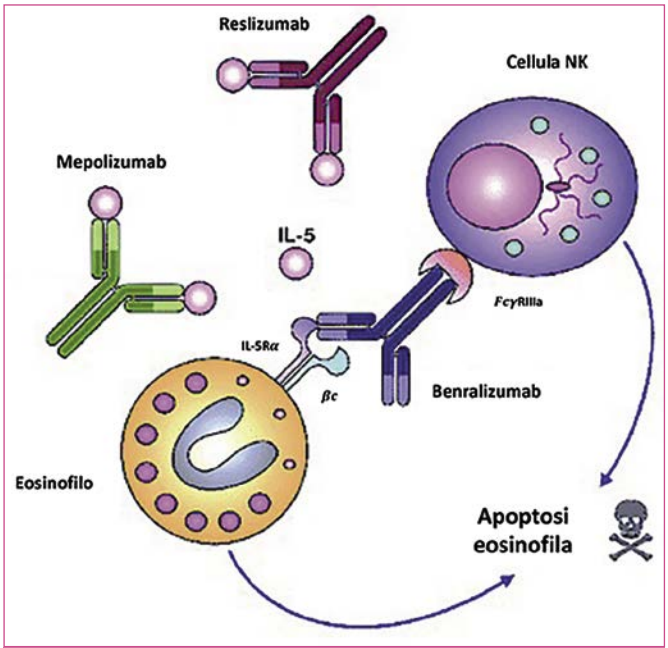


FIGURA 2. Meccanismo d'azione degli antagonisti dell'IL5 e IL-5Rα (da Pelaia et al. 2019, mod.) [39].

Antagonisti dell'IL-5/IL-5R

Mepolizumab e reslizumab sono terapie biologiche approvate per il trattamento dell'asma grave associato a eosinofilia periferica [38]. Entrambi sono anticorpi monoclonali umanizzati di classe IgG1 diretti contro l'IL-5, citochina chiave nel processo di differenziazione e reclutamento degli eosinofili. Impedendo il legame dell'IL-5 con il proprio recettore, questi farmaci inibiscono l'attivazione degli eosinofili (Fig. 2) [4,38,39].

Tre studi clinici hanno confermato l'efficacia di mepolizumab nel trattamento dell'asma eosinofilico grave in adulti e adolescenti di età > 12 anni, dimostrando in particolare la riduzione del tasso di esacerbazioni in un anno e il ricorso a OCS [40-42]. Nello studio COSMEX di fase IIIb, 340 pazienti adulti con asma grave sono stati sottoposti a trattamento con mepolizumab (100 mg sottocute ogni 4 settimane) per 172 settimane, confermando l'efficacia e la sicurezza anche a lungo termine della terapia [43]. L'efficacia di mepolizumab è stata inoltre dimostrata anche nei pazienti con asma grave *overlap* (fenotipo eosinofilo e allergico). Studi su pazienti trattati continuativamente fino a 5,5 anni con mepolizumab hanno confermato la sicurezza e l'efficacia a lungo termine del farmaco [43].

Yacey et al. hanno realizzato un'analisi *post hoc* su adolescenti (12-17 anni) con asma grave reclutati negli studi di fase III: la sicurezza e l'efficacia di mepolizumab nel ridurre le riacutizzazioni asmatiche annuali e gli eosinofili periferici negli adolescenti asmatici sono risultate in linea con i dati della popolazione adulta [44].

In sintesi, negli adulti e negli adolescenti, mepolizumab è risultato efficace nel ridurre:

- gli eosinofili ematici dell'84% dopo 4 settimane;
- le riacutizzazioni asmatiche del 53% (in pazienti con eosinofili periferici 150 eosinofili/μL) e le ospedalizzazioni, favorendo un globale miglioramento del controllo dell'asma e della funzionalità respiratoria [41];
- la necessità di assumere OCS del 50% [40-42].

Gli unici due studi realizzati nella popolazione pediatrica (6-11 anni) affetta da asma grave eosinofilico hanno mostrato un buon profilo farmacocinetico, farmacodinamico e di sicurezza sia a breve che a lungo termine paragonabile a quello osservato nella popolazione adulta. Sebbene in *open-label*, tutti i bambini arruolati hanno riportato un significativo miglioramento del controllo dell'asma (espresso mediante l'ACQ-7) [45,46].

Mepolizumab è attualmente indicato come trattamento aggiuntivo dell'asma grave eosinofilico (> 150 cellule/L) negli adulti, e nei bambini di età superiore ai 6 anni. Mepolizumab viene somministrato sottocute ogni 4 settimane alla dose di 100 mg nei pazienti di età superiore ai 12 anni (o con peso > 40 kg) e 40 mg nei bambini tra 6 e 11 anni (o nei pazienti > 12 anni e peso < 40 kg). Mepolizumab è un farmaco ben tollerato e gli effetti collaterali più comunemente riportati sono la cefalea, le reazioni al sito di iniezione e mal di schiena [3,7,47].

Reslizumab è approvato per la terapia dell'asma grave eosinofilico (> 400 cellule/L) nell'adulto ed è l'unico farmaco a essere somministrato per via endovenosa, a un dosaggio stabilito in base al peso del paziente. Similarmente a mepolizumab, reslizumab ha mostrato buoni profili di efficacia e sicurezza negli adolescenti e adulti [48].

Benralizumab è un anticorpo monoclonale che lega sia la subunità del recettore dell'IL5 sia il recettore FcγRIIIa, espresso sulle cellule *natural killer*, inducendo una rapida deplezione degli eosinofili tramite un meccanismo di apoptosi (Fig. 2). Analogamente agli altri inibitori dell'IL-5, benralizumab è risultato efficace nel ridurre le esacerbazioni asmatiche fino al 70% e l'utilizzo di OCS negli adulti. È un farmaco ben tollerato e sicuro, seppur siano state documentate rare reazioni di ipersensibilità e anafilassi [49]. Attualmente benralizumab è approvato negli adulti (> 18 anni) con asma grave eosinofilico.

Dupilumab

Dupilumab è un anticorpo monoclonale che lega la catena del recettore IL4R, inibendo il *signaling* dell'IL-4 e IL-13. In Italia, dupilumab è stato recentemente approvato a partire dai 12 anni di età per il trattamento dell'asma grave tipo 2 caratterizzata da alti livelli di eosinofili sierici e/o di FeNO. Il farmaco è disponibile in siringhe preriempite da 200 e 300 mg da somministrare per via sottocutanea ogni 2 settimane. L'efficacia maggiore di dupilumab è stata osservata in adulti e adolescenti asmatici che presentavano biomarcatori dell'infiammazione di tipo 2 elevati (eosinofilia >150

BOX 3
Meccanismo d'azione di dupilumab

Dupilumab è un anticorpo monoclonale IgG4 completamente umanizzato diretto contro la subunità α del recettore IL-4R di cui si distingue un tipo I e tipo II [50]. Il primo, espresso sulla superficie di cellule ematiche, è composto dall'unione della subunità α con la subunità γc. Il tipo II, espresso dalle cellule dell'epitelio bronchiale e della cute, è costituito da una subunità α accoppiata al recettore a bassa affinità per l'IL-13, formando un eterodimero in grado di legare sia l'IL-4 che l'IL-13. Il legame dell'IL-4 o dell'IL-13 ai propri recettori comporta la transfosforilazione e l'attivazione delle JAK chinasi, a cui consegue la produzione di specifici fattori di trascrizione e traduzione (STAT-6, PI3K, mTORC2, AKT). Questo determina l'attivazione e l'amplificazione della risposta Th2 come lo *switching* verso la produzione di IgE, ma anche la conversione dei linfociti T regolatori (T-reg) in linfociti Th2, con conseguente alterazione dell'immunotolleranza e cronicizzazione della risposta allergica [50].

cellule/L e FeNO > 25 ppb) [50]. In particolare, dupilumab è risultato efficace nel ridurre sia il tasso annuale di esacerbazioni asmatiche sia la funzionalità polmonare in 107 adolescenti (> 12 anni) con asma grave[51]. Nei pazienti (adulti e adolescenti) con asma steroido-dipendente, la terapia con dupilumab ha ridotto la dose di steroidi del 70%, migliorando i parametri polmonari globali.[52]. In un trial controllato randomizzato, Castro et al. hanno arruolato 1.902 pazienti con asma grave non controllato trattati con dupilumab (200 e 300 mg ogni due settimane) dimostrando che la terapia, rispetto al placebo, ha significativamente migliorato la funzione polmonare e ridotto le riacutizzazioni gravi [53]. Dupilumab ha inoltre mostrato un accettabile profilo di sicurezza [54]. Recentemente, si è concluso un trial di fase III (NCT02948959) volto a valutare l'efficacia del dupilumab in bambini di età compresa tra 6 e 12 anni con asma persistente non controllato [50]. Inoltre, è ancora in corso uno studio clinico (NCT03560466) sulla sicurezza e la tollerabilità a lungo termine nei bambini trattati con dupilumab ogni 2 o 4 settimane [50]. Il trattamento con dupilumab è generalmente ben tollerato dai pazienti e tra gli effetti collaterali più comuni vi sono reazioni al sito di iniezione (edema, dolore, prurito), congiuntivite, blefarite, prurito oculare e herpes orale [50].

Asma grave: quale farmaco biologico scegliere e come?

La scelta del farmaco biologico più appropriato può rivelarsi una sfida per l'allergologo e lo pneumologo pediatra. Innanzitutto, è fondamentale valutare la gravità dell'asma, escludendo possibili comorbidità e patologie associate, e assicurarsi dell'aderenza del paziente alla terapia inalatoria. Studi clinici randomizzati controllati che confrontino direttamente l'efficacia di una terapia biologica rispetto un'altra non sono attualmente disponibili. Il primo passo verso la scelta di un biologico è quindi rappresentato dal fenotipizzare il paziente in base al tipo d'asma (di tipo 2 o non-tipo 2), all'endotipo predominante (allergico, eosinofilo) e all'età del paziente [4]. L'asma allergico tipicamente esordisce in età pediatrica, in bambini con storia di rinite allergica, positività degli *skin prick test*, elevati valori di IgE totali (> 100 UI/mL) e specifiche e di FeNO. In questi pazienti, omalizumab è considerato la terapia aggiuntiva di prima scelta [4]. Nell'asma eosinofilico, che generalmente esordisce più tardivamente in soggetti con normali livelli di IgE ed eosinofilia periferica (> 150 cellule/μL), gli antagonisti dell'IL5/5Ra possono essere considerati come prima scelta terapeutica [4]. Chan et al. hanno recentemente proposto un algoritmo in grado di aiutare il clinico nell'identificare la migliore opzione terapeutica tra i biologici attualmente disponibili [55]. Secondo gli autori i pazienti con asma eosinofilico possono essere trattati in prima battuta con antagonisti dell'IL-5 (mepolizumab, benralizumab e reslizumab), che hanno dimostrato efficacia nel ridurre le esacerbazioni. Al contrario, nei pazienti con asma grave, comorbidità allergiche (esofagite eosinofila, rinosinusite cronica con polipi nasali, dermatite atopica) ed elevati valori di FeNO, il dupilumab potrebbe essere considerato come prima linea terapeutica [55].

Rinosinusite cronica con poliposi nasale

La rinosinusite cronica (CRS) è una patologia infiammatoria della mucosa nasale e dei seni paranasali, che può presentarsi con o senza poliposi nasale per un periodo superiore alle 12 settimane. Clinicamente si caratterizza per la comparsa di ostruzione nasale, dolore facciale, rinorrea e ipo o anosmia che possono impattare significativamente sulla qualità di vita del paziente affetto. La CRS con poliposi nasale (CRSwNP) è la forma più grave e può presentarsi isolata o secondaria a patologie sistemiche come la fibrosi cistica, le immunodeficienze, la discinesia primaria [56]. L'asma può essere presente dal 30 al 70% dei soggetti con CRSwNP; viceversa, la prevalenza della CRSwNP nei pazienti con asma severo non controllato può variare dal 70 al 90% [57].

Patogenesi della CRSwNP

La patogenesi della CRS è complessa e multifattoriale, derivando da meccanismi immunologici e infiammatori secondari all'esposizione a fattori locali, sistemici, microbici, ambientali e genetici. La maggior parte dei pazienti con CRSwNP presenta un microambiente infiammatorio di tipo Th2 caratterizzato dalla *down*-regolazione dei linfociti T regolatori (T-reg) e dall'attivazione delle cellule epiteliali nasali da parte dei microrganismi con consequenziale produzione di TSLP, IL-25 e IL-33. Questo porta all'attivazione dei linfociti Th2 e delle cellule innate linfoidi ILC2. Livelli elevati di citochine Th2, come l'IL-5, IL-4 e IL-13 inducono la produzione locale di IgE e il richiamo degli eosinofili a

livello tissutale. Le cellule epiteliali attivate vanno incontro ad apoptosi, alimentando ulteriormente il danno infiammatorio a carico della barriera epiteliale nasale. Tuttavia, sono stati più recentemente identificati sottogruppi di pazienti con un endotipo di CRS caratterizzato da un'infiammazione di tipo Th1, Th17 o mista (Th1+ Th17) e da elevati livelli di espressione di TGF-, IL-6, IL-8, IL-17 e INF [58].

Terapie biologiche nella CRSwNP

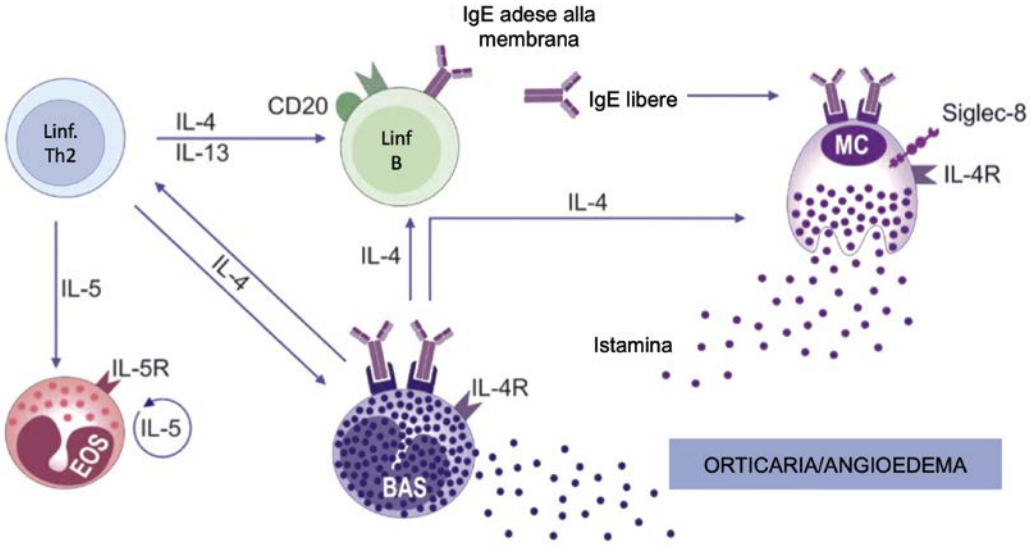
L'omalizumab è stato il primo farmaco biologico sperimentato e approvato per il trattamento dei pazienti adulti (18 anni) con CRSwNP, secondo lo stesso schema posologico utilizzato nella terapia dell'asma grave. Tre trial di fase III (NCT03280537, NCT03280550, NCT03478930) hanno mostrato che i pazienti trattati con l'omalizumab raggiungono una significativa riduzione dei sintomi respiratori e della dimensione dei polipi nasali (espressa mediante il *Nasal Congestion Score*) già dopo 4 settimane di trattamento.[57] Il profilo di sicurezza è simile a quello rilevato negli studi sull'asma [59-61]. È ancora in fase di sperimentazione l'utilizzo degli inibitori dell'IL-5. Gavaert et al. hanno mostrato che il mepolizumab è efficace nel ridurre i sintomi e la dimensione dei polipi in adulti con CRSwNP refrattaria alle terapie steroidee [62]. In due trial di fase III (NCT03085797, NCT03401229) mepolizumab e reslizumab sono rispettivamente risultati efficaci e sicuri come terapia aggiuntiva della CRSwNP bilaterale [63].Recentemente il dupilumab è stato approvato per il trattamento della CRSwNP, in quanto differenti trial ne hanno dimostrato efficacia e sicurezza nei pazienti adulti [50]. Studi pediatrici non sono al momento disponibili.

Orticaria cronica idiopatica

L'orticaria cronica spontanea (CSU) è una condizione clinica di non particolare raro riscontro nella pratica clinica, caratterizzata dalla persistenza delle lesioni orticarioidi per un periodo di almeno 6 settimane, senza che vi sia un fattore scatenante evidente [4]. Nel 40% circa dei pazienti, la CSU si associa ad angioedema. La CSU impatta severamente sulla qualità di vita dei pazienti affetti, soprattutto di quelli scarsamente responsivi alle terapie standardizzate [4]. Per tale motivo, è stato necessario introdurre nuove terapie in grado di "spegnere" in maniera specifica il meccanismo che alimenta la comparsa dell'orticaria e dell'angioedema.

Patogenesi della CSU

La patogenesi dell'orticaria è principalmente legata all'attivazione dei mastociti con rilascio di mediatori della flogosi tra cui l'istamina (maggiore responsabile dei sintomi) e altre molecole neoformate come cisteinil-leucotrieni, PGD2, IL-4, IL-13, IL-5, IL-6, fattore di attivazione piastrinica (PAF), GM-CSF e TNF-α. I mastociti possono essere attivati attraverso meccanismi immunologici e non-immunologici. Nelle forme immunologiche o allergiche, il legame dell'allergene con le IgE adese al recettore ad alta affinità (FcεRIα) sulla superficie dei mastociti, ne provocano l'attivazione e la conseguente degranulazione con rilascio di istamina e altri mediatori (Fig. 3) [4,64,65]. Altri stimoli (ad es. alcune classi di farmaci) possono indurre direttamente la degranulazione dei mastociti con un meccanismo non IgE-mediato. Il 30-40% delle CSU è dovuto a fenomeni autoimmuni. In particolare, sono stati individuati anticorpi di classe IgG contro il recettore FcεRIα, o anti-IgE, in grado di attivare la cascata



EOS: eosinofili.

FIGURA 3. Potenziali *target* della terapia dell'orticaria-angioedema (da Eyerich et al. 2019, mod.) [4].

del complemento e i mastociti con conseguenziale rilascio di mediatori preformati e citochine infiammatorie [66,67]. Nella CSU un ruolo patogenetico importante è svolto anche dagli eosinofili e dalla coagulazione. Gli eosinofili possono essere attivati da autoanticorpi anti-FceRII con conseguenziale rilascio di mediatori infiammatori come la proteina basica maggiore. La proteina basica maggiore, il fattore C5a del complemento e la trombina amplificano l'infiammazione e il meccanismo di rilascio dell'istamina da parte dei mastociti.

Management della CSU

L'obiettivo della terapia della CSU è rappresentato del raggiungimento del completo controllo dei sintomi cutanei, che deve essere periodicamente valutato attraverso *score* e questionari validati, come l'*Urticaria Activity Score* (UAS), il CU-Q_2oL (questionario per la qualità di vita dei pazienti con orticaria cronica) e il test di controllo dell'orticaria (*Urticaria Control Test*, UCT).[68]

La terapia standard della CSU è basata sull'utilizzo di antistaminici di seconda generazione una volta al giorno. In caso di mancato o scarso controllo delle lesioni dopo 2-4 settimane, la frequenza della somministrazione degli antistaminici può essere aumentata fino a 4 volte al giorno. Tuttavia, molti pazienti continuano a presentare lesioni orticariodi nonostante la terapia antistaminica ottimizzata. In questi casi le LG consigliano di implementare lo schema terapeutico con l'aggiunta dell'omalizumab, unico farmaco biologico approvato per il trattamento della CSU refrattaria. Nei pazienti con persistenza dell'orticaria/angioedema nonostante la terapia con l'omalizumab per 6 mesi, è raccomandato il ricorso alla prescrizione di ciclosporina per via orale.

Omalizumab

Nel 2014, l'omalizumab è stato approvato per il trattamento della CSU refrattaria alla terapia antistaminica. Da allora altri trial sull'omalizumab sono stati condotti in pazienti con orticaria inducibile, colinergica e da freddo [69,70]. In pazienti con CSU grave e refrattaria alla terapia con antistaminici, i trial registrativi che hanno confrontato la terapia *add on* con omalizumab (300 mg ogni 4 settimane per 6 mesi) rispetto al placebo hanno dimostrato che il farmaco è significativamente più efficace nel ridurre il prurito (ISS7 *score*) e la gravità dei segni e sintomi dell'orticaria (UAS7 *score*).

Nelle forme di CSU con base auto-allergica, le IgE specifiche per autoantigeni (tireoperossidasi, IL-24, enterotossine stafilococciche) sono considerate il principale mediatore dell'attivazione e degranulazione dei mastociti [71,72]. In questa categoria di pazienti, caratterizzata da elevati valori di IgE totali, l'eliminazione delle IgE con l'omalizumab porta a una remissione dei sintomi, tipicamente dopo pochi giorni o settimane dalla prima iniezione [73]. I pazienti che rispondono meno efficacemente o in maniera ritardata alla somministrazione di omalizumab presentano generalmente bassi valori di IgE totali e di espressione dei recettori FcR sui basofili [74]. Sono stati inoltre identificati altri sottogruppi di pazienti con CSU indotta da altri fattori e mediatori rispetto a quelli precedentemente citati, in cui l'efficace risposta a omalizumab è legata a meccanismi d'azione differenti, come l'inibizione della cascata della coagulazione e la modulazione della soglia di attivazione dei mastociti [75].

La dose attualmente raccomandata di omalizumab è di 300 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane per 6 mesi. La velocità di risposta alla terapia è variabile, per cui sono stati identificati *fast* e *slow responders*. In base all'entità della risposta alla terapia si possono inoltre identificare *complete responders* (UAS7 = 5-0), *good responders* (UAS7 = 1-6), *partial responders* (UAS7 = 7-15), e *non responders* (UAS7 > 16) [12].

Nuovi farmaci biologici

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di un trial di fase IIb sull'efficacia del ligelizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato che, come omalizumab, lega la porzione cR del recettore delle IgE. Il ligelizumab ha mostrato *in vitro* un'affinità di legame 50 volte maggiore rispetto all'omalizumab [76,77]. Studi *in vivo* hanno dimostrato che ligezumab al dosaggio di 72 e 240 mg è più efficace nel raggiungere il controllo dell'orticaria rispetto al placebo e all'omalizumab [4]. Lo studio di fase III sull'efficacia e la sicurezza del ligelizumab è ancora in corso di completamento.

Sulla base dell'ipotesi che gli anticorpi auto-reattivi siano i responsabili dell'attivazione mastocitaria e quindi dei sintomi della CSU, è stata proposta la terapia con quilizumab, un'immunoglobulina monoclonale umanizzata che lega selettivamente il segmento M1 delle IgE di membrana. Il meccanismo d'azione del quinlizumab si basa sulla deplezione dei linfociti B produttori di IgE (IgE-*switched*) e delle plasmacellule. Il trial di fase II con quilizumab, tuttavia, non ha permesso di confermare gli effetti clinici e gli *endpoint* attesi [78].

Il rituximab, anticorpo chimerico anti-CD20, induce la deplezione dei linfociti B necessari per la produzione delle immunoglobuline. Sono stati descritti 5 case report sull'utilizzo del rituximab nel trattamento della CSU refrattaria, di cui 4 hanno mostrato una risposta clinica sostenuta nel tempo [79]. Tuttavia, un trial (NCT00216762) sull'uso di rituximab nella CSU refrattaria è stato interrotto per motivi di sicurezza [4]. I farmaci biologici approvati e in via di sperimentazione clinica sono riassunti nella Tabella II [80].

DERMATITE ATOPICA

La dermatite atopica (DA) è la malattia infiammatoria cronica recidivante della cute più comune nell'infanzia, interessando fino al 30% della popolazione pediatrica, con un notevole impatto sulla qualità di vita del paziente e dei suoi familiari [4]. La patogenesi della DA è complessa e multifat-

Tabella II. Farmaci biologici approvati, *off-label* e in via di sperimentazione per la terapia della CSU (da Maurer et al. 2021, mod.) [80].

Farmaco biologico	Meccanismo d'azione principale	Fasi di sperimentazione	Approvazione
Omalizumab	Riduzione delle IgE libere Riduzione dell'espressione del FcR sulla superficie dei mastociti	Concluse	Approvato nel 2014 in pazienti con CSU > 12 anni
Dupilumab (*off-label*)	Lega la catena del recettore dell'IL-4, inibendo IL-4 e IL-13 Riduce i valori di IgE nei pazienti allergici	Fase III	Approvato, ma non per la CSU
Benralizumab (*off-label*)	Lega il recettore dell'IL-5	Completata la prova di concetto dello studio (POC)	Approvato, ma non per la CSU
Secukinumab (*off-label*)	Lega l'IL-17	Completata la prova di concetto dello studio (POC)	Approvato, ma non per la CSU
Ligelizumab	Riduce le IgE libere	Fase III	Non approvato
GI-301	Riduce le IgE libere	Fase I	Non approvato
Tezepelumab	Lega la TSLP	Fase I	Non approvato
Avdoralimab	Lega il recettore C5a (C5aR1)	Fase II	Non approvato
Lirentelimab	Lega Siglec-8, un recettore inibitorio dei mastociti Silenzia i mastociti e riduce gli eosinofili	Fase II	Non approvato
LY345473	Lega CD200R, un recettore inibitorio	Fase II	Non approvato
CDX-0159	Lega Kit, riduce i mastociti	Fase II	Non approvato

TSLP: linfopoietina timica stromale; CSU: Orticaria Cronica Spontanea.

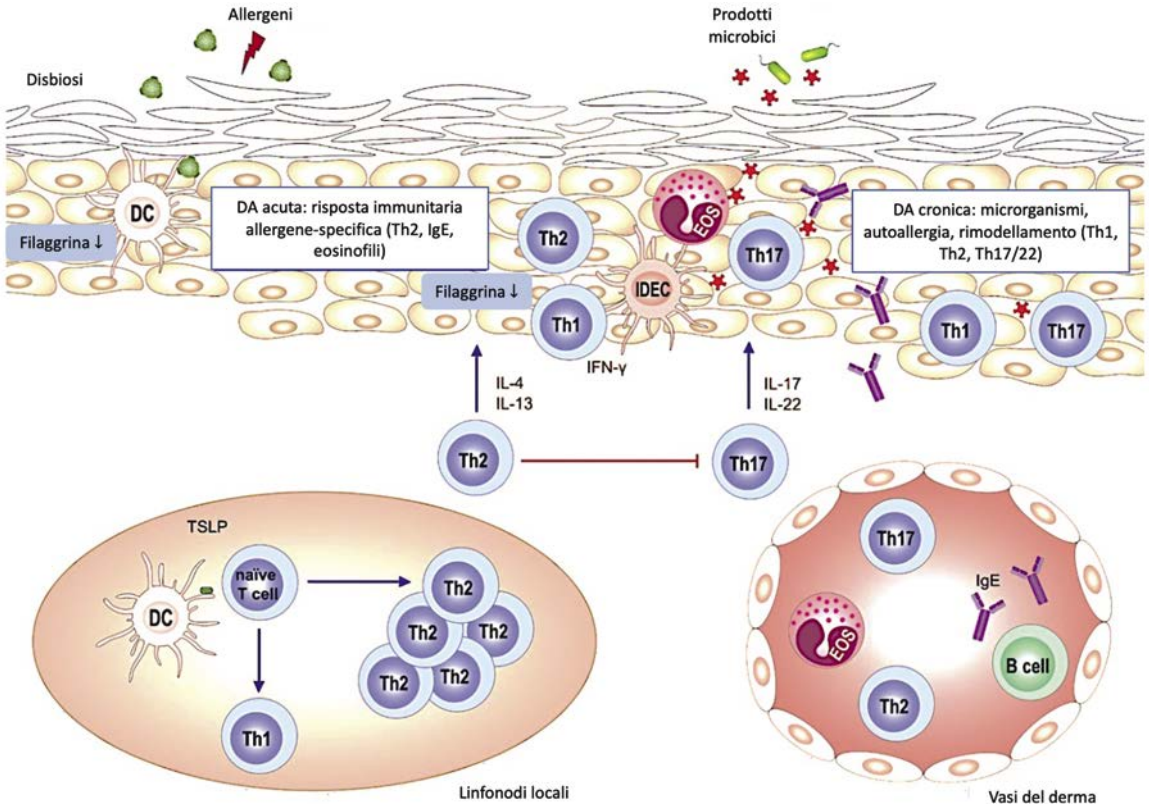
toriale, ovvero deriva dalla combinazione di fattori predisponenti genetici e ambientali che porta allo sviluppo della classica triade clinica caratterizzata da xerosi cutanea, prurito e infiammazione cutanea [81,82].

Patogenesi della DA

La DA è mediata dall'infiammazione di tipo 2, sebbene nell'80% dei pazienti non si osservi una specifica sensibilizzazione verso comuni allergeni alimentari o inalanti. Soprattutto nei bambini, gli allergeni alimentari possono essere i principali *trigger* dell'infiammazione cutanea. La patogenesi della DA è basata sul danno della barriera epiteliale e sull'alterazione della risposta immunitaria, due eventi che si autoalimentano in una sorta di circolo vizioso (Fig. 4). Il danno a carico della barriera epiteliale facilita il passaggio degli allergeni ambientali, che sono riconosciuti, trasportati dalle cellule presentanti l'antigene (APCs) ai linfonodi regionali e presentati a cellule T naïve che, in presenza della TSLP, si differenziano in cellule Th2 allergene-specifiche. I linfociti Th2 allergene-specifici migrano nell'epidermide dove legano e riconoscono gli allergeni. La produzione di citochine di tipo 2, come IL-4, IL-13 e IL-5, la *down*-regolazione di filaggrina e il richiamo degli eosinofili dal torrente ematico favoriscono l'ulteriore danno della barriera epiteliale. Nelle fasi successive dell'infiammazione, si assiste alla colonizzazione cutanea da parte di batteri come lo *Staphylococcus aureus* e alla conseguenziale produzione di superantigeni batterici in grado di attivare i linfociti T in maniera indipendente dagli allergeni. Inoltre, le cellule dendritiche epidermiche (IDEC) attivate dal riconoscimento degli allergeni, rilasciano citochine pro-infiammatorie favorendo la differenziazione delle cellule Th1, evento che segna la transizione da una risposta immunitaria di tipo 2 iniziale verso una risposta immunitaria mista (Th-2, Th-1 e Th-17 mediata) [4]. In presenza di citochine di tipo 2, gli effetti antimicrobici delle citochine di tipo 17 sono drasticamente ridotti portando a una costante colonizzazione batterica dell'epidermide. Il danno tissutale indotto dall'infiammazione non solo aumenta il danno barriera, ma apre anche il rischio di processi autoinfiammatori [4].

Management della DA

Le attuali LG europee raccomandano un approccio terapeutico *stepwise*, basato sul riconoscimento e sull'eliminazione dei *trigger* e l'applicazione di trattamenti topici per ripristinare l'integrità della barriera cutanea [83,84]. Nelle forme moderate, il trattamento della DA deve essere precoce, basandosi sul ricorso a steroidi topici. Le forme gravi e refrattarie di DA richiedono terapie con immunosoppressori *off-label*, come la ciclosporina, il metotrexate, l'azatioprina o il micofenolato mofetile. Tutti questi farmaci, sebbene efficaci, sono gravati da frequenti effetti collaterali a me-



DA: dermatite atopica; IDEC: cellule dendritiche epidermiche; EOS: eosinofili; DC: cellula dendritica; TSLP: linfopoietina timica stromale; Naïve T cell: cellule T naïve.

FIGURA 4. Patogenesi della dermatite atopica (da Eyerich et al. 2019, mod.) [4].

dio e lungo termine. Pertanto, negli ultimi anni, la ricerca scientifica si è focalizzata soprattutto sull'identificazione di potenziali *target* di terapie biologiche in grado di agire su specifici meccanismi infiammatori.

I farmaci biologici utilizzati in altre patologie infiammatorie della cute, come la psoriasi, non hanno mostrato efficacia nel trattamento della DA grave, così come i gli antagonisti del TNF-α (infliximab). Risultati incoraggianti sono invece emersi dallo studio di fase II che ha analizzato l'efficacia dell'ustekimumab (anti IL-12/-23) rispetto al placebo in adulti affetti da DA moderata-severa [85].

I maggiori traguardi terapeutici sono stati raggiunti con dupilumab. Inizialmente approvato nei soggetti adulti, dal 2019 dupilumab ha ricevuto l'indicazione per il trattamento della DA di grado moderato-severo nei pazienti adolescenti con età > 12 anni [86]. Più recentemente, l'FDA e l'EMA hanno approvato l'uso del dupilumab anche nei bambini di età superiore ai 6 anni, come trattamento aggiuntivo per le forme di dermatite atopica moderata-grave, scarsamente responsiva alle terapie convenzionali. Attualmente, in Italia è possibile prescrivere dupilumab nei bambini di età inferiore ai 12 anni come farmaco ad uso compassionevole. Dupilumab è in commercio sotto forma di siringhe da 200 e 300 mg, somministrate per via sottocutanea secondo lo schema posologico riportato in Tabella III.

Il profilo di efficacia e sicurezza di dupilumab è stato valutato in numerosi trial clinici, tra cui i più rilevanti in ambito pediatrico sono il LIBERTY-AD-ADOL (NTC03054428) e il successivo *open-label extension trial* LIBERTY AD PED-O-LE (NCT02612454) [87]. Lo studio di fase III LIBERTY-AD-A-DOL ha arruolato 251 pazienti di età tra 12 e 18 anni, randomizzandoli in 3 gruppi: 82 soggetti con dupilumab a 200 o 300 mg ogni 2 settimane, 84 a 300 mg ogni 4 settimane, infine 85 con placebo. A 16 settimane dall'inizio della terapia, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con dupilumab ha ottenuto una riduzione fino alla normalizzazione del punteggio *Investigator's Global Assessment* (IGA) e un miglioramento ≥ 75% nel punteggio EASI-75, rispetto ai soggetti del gruppo placebo. Dupilumab ha anche migliorato significativamente il punteggio EASI, il *Peak Pruritus* NRS, la qualità di vita e il *Patient Oriented Eczema Measure* (POEM). Questo studio

BOX 4
Definizione di DA moderata-grave [86]

Secondo l'ultima *consensus* intersocietaria italiana, la DA moderata-grave è definita da:

1. *Eczema Area and Severity Index* (EASI) ≥ 16;
2. oppure da EASI < 16 in presenza di almeno una delle seguenti condizioni:
   - localizzazione a viso, mani o genitali,
   - prurito: *Numerical Rating Scale* (NRS) ≥ 7,
   - disturbi del sonno: NRS ≥ 7,
   - compromissione della qualità di vita: *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) e *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) ≥ 10

Tabella III. Posologia di dupilumab nella dermatite atopica moderata-grave.

Età del paziente	Peso	Dose iniziale	Dosi successive
Adulti (>18 anni)		600 mg sc	300 mg sc ogni 2 settimane
Adolescenti (12-17 anni)	> 60 kg < 60 kg	600 mg sc 400 mg sc	300 mg sc ogni 2 settimane 200 mg sc ogni 2 settimane

ha inoltre permesso di dimostrare che la terapia con dupilumab comporta anche una riduzione della concentrazione delle IgE specifiche, dell'eosinofilia periferica e un miglioramento dei sintomi correlati alle comorbidità allergiche (soprattutto asma bronchiale e rinite allergica) dei soggetti arruolati. Relativamente al profilo di sicurezza, dupilumab ha mostrato eventi avversi sovrapponibili a quelli osservati nella popolazione adulta [87]. Gli eventi avversi più comunemente riportati sono legati al sito di iniezione (dolore, iperemia, gonfiore cutanei) e alla congiuntivite [50]. La congiuntivite è stata osservata più frequentemente nei pazienti con DA più grave al momento dell'arruolamento o con una pregressa storia di infiammazione congiuntivale. A differenza di quanto osservato nella popolazione adulta, l'aumento delle infezioni virali cutanee (soprattutto erpetiche) e degli eosinofili periferici non è stato riportato negli adolescenti arruolati, confermando la maggiore tollerabilità della terapia con dupilumab in questa fascia di età. A lungo termine (52 settimane), dupilumab ha mostrato una persistenza dell'efficacia clinica e del profilo di sicurezza [50]. Nella fascia d'età compresa tra i 6 e gli 11 anni, dupilumab ha mostrato benefici clinici, in termini di riduzione dell'IGA *score*, e un profilo di sicurezza equiparabile a quello osservato negli adolescenti [50].

Nuovi farmaci biologici nella DA

Lebrikizumab e tralokimumab sono anticorpi monoclonali umanizzati che inibiscono l'IL-13. In uno studio di fase II di 209 partecipanti, l'82% dei pazienti trattati con lebrikizumab + steroide topico ha ottenuto una riduzione del 50% dell'EASI score (EASI50) rispetto al placebo (62%) [88]. Anche tralokimumab ha mostrato un buon profilo di sicurezza ed efficacia in uno studio clinico di fase II [89]. In altri due studi di fase II, l'inibizione specifica dell'IL-31 è risultata efficace nel ridurre il prurito, senza mostrare tuttavia un miglioramento delle lesioni cutanee [90,91].
Altri potenziali *target* dell'infiammazione di tipo Th2 sono rappresentati dall'IL-22 (fezakimumab) e dal suo recettore [4]. Studi sull'efficacia di inibitori dell'IL-22 e IL-22R sono ancora in fase di sperimentazione [4].

Esofagite eosinofila

L'esofagite eosinofila (EoE) è una malattia infiammatoria cronica/remittente caratterizzata da una prevalente infiltrazione eosinofila limitata all'esofago [92]. Come per le altre malattie allergiche, negli ultimi decenni la prevalenza dell'EoE è significativamente aumentata, soprattutto nei Paesi occidentali, rappresentando una delle principali cause di disfagia e *food impaction* sia nei bambini che negli adulti [93]. L'EoE si manifesta principalmente con sintomi legati alla disfunzione e all'infiammazione esofagea [92]. Mentre nei bambini e negli adolescenti l'EoE si manifesta generalmente con i sintomi tipici della disfunzione esofagea, negli adulti prevalgono quelli correlati alla fibrosi esofagea (*food impaction*). Nel lattante, infatti, i sintomi più comuni sono il ritardo di crescita, la difficoltà nell'alimentazione, il vomito e il rigurgito ricorrenti e non responsivi alla terapia con inibitori di pompa protonica [94]. Nel bambino in età scolare prevalgono il dolore addominale epigastrico e il vomito [92]. Gli adulti generalmente riferiscono disfagia e arresto del bolo alimentare in esofago. Se non trattati, i sintomi e l'infiammazione tendono a persistere e a ripresentarsi generalmente dopo la sospensione delle terapie. Nella maggior parte dei casi, il corso naturale della malattia è progressivo e porta al rimodellamento esofageo con conseguenziale formazione di stenosi [86]. Considerata la natura cronica-remittente, l'EoE è una patologia che impatta significativamente sulla qualità di vita dei pazienti affetti e dei loro familiari [95]. Secondo le recenti LG, la diagnosi di EoE richiede: 1) il riscontro di almeno 15 eosinofili per campo ad alto ingrandimento (*high power field*, HPF) nelle biopsie esofagee ottenute endoscopicamente; 2) la presenza di sintomi gastrointestinali suggestivi e persistenti; 3) l'esclusione di altre cause di eosinofilia esofagea [96].

Patogenesi dell'EoE

La maggior parte dei pazienti affetti da EoE riferisce una storia di malattie allergiche, che generalmente esordisce con lo sviluppo di DA e allergia alimentare IgE-mediata durante la prima infanzia e prosegue con la successiva comparsa di asma bronchiale e rinite allergica. Opposto al più

Tabella IV. Studi clinici sull'uso di anticorpi monoclonali per la terapia dell'esofagite eosinofila (da Lucendo 2020, mod.) [99].

Farmaco biologico	Meccanismo d'azione principale	Fasi di sperimentazione	*Outcomes*
Infliximab	Lega il TNF-	*Case-series*, *open label*	Nessuna riduzione dell'eosinofilia esofagea e dei sintomi
Mepolizumab	Lega l'IL-5	RCT fase II adulti	Nessun paziente è andato incontro a remissione istologica, tuttavia il 54% dei pazienti trattati ha presentato una riduzione dell'eosinofilia esofagea Non significativo miglioramento dei sintomi rispetto al placebo
Mepolizumab	Lega l'IL-5	RCT fase II pediatrico	L'8.8% dei soggetti trattati è andato incontro a remissione istologica, mentre l'89.5% ha presentato una riduzione dell'eosinofilia esofagea Nessuna efficacia sulla riduzione dei sintomi
Reslizumab	Lega l'IL-5	RCT fase II pediatrico	Il 59, 67 e 64% dei pazienti trattati con 1,2 e 3 mg/kg di reslizumab ha presentato solo una riduzione dell'eosinofilia esofagea Nessuna efficacia sulla riduzione dei sintomi
Reslizumab	Lega l'IL-5	Estensione RCT pediatrico	Il 92% dei pazienti trattati con 2 mg/kg al mese di reslizumab è andato incontro a remissione istologica e dei sintomi
Omalizumab	Lega le IgE libere	RCT fase II adulti	Il 33% dei pazienti è andato incontro a remissione endoscopica e clinica
QAX576	Lega l'IL-13 e inibisce la produzione di eotassina	RCT fase II adulti	Il 60% dei pazienti trattati ha presentato una riduzione dell'eosinofilia esofagea Nessuna efficacia sulla riduzione dei sintomi.
RPC4046	Lega l'IL-13	RCT fase II adulti	Il 50% dei pazienti è andato incontro a remissione istologica A 52 settimane i pazienti trattati con 360 mg presentano un sostenuto beneficio clinico
Dupilumab	Lega l'IL-4/-13	RCT di fase II adulti	Il 78,3% dei pazienti è andato incontro a remissione istologica
Vedolizumab	Inibisce MAd-CAM1	*Case report*	Riduzione dell'eosinofilia e della disfagia

tipico fenotipo "atopico", recentemente è stato identificato un sottogruppo di pazienti con EoE ma senza storia di allergie, definito pertanto "non-atopico" [97]. L'EoE è una malattia multifattoriale, caratterizzata da una tipica infiammazione di tipo Th2. Fattori ambientali (allergeni alimentari, microbiota esofageo) e la disbiosi intestinale interagiscono con l'epitelio esofageo di soggetti geneticamente predisposti e inducono la produzione di citochine proinfiammatorie, IL-33 e TLSP. I linfociti Th2 attivati producono a loro volta IL-4, IL-13, IL-5 e TGF-, che favoriscono il danno a carico della barriera epiteliale, il rimodellamento tissutale e la tipica infiammazione eosinofila [97].

Terapie biologiche

L'inibizione del TNF-α con infliximab o delle IgE con omalizumab non ha mostrato alcuna efficacia nel trattamento dell'EoE [98]. L'anticorpo monoclonale anti-IL-13, QAX576 è risultato efficace nel ridurre l'eosinofilia esofagea e l'espressione dei geni correlati all'EoE, ma non ha significativamente migliorato i sintomi [98]. RPC4046, un altro anticorpo monoclonale anti-IL-13, ha invece mostrato efficacia sia nel ridurre l'infiammazione eosinofila esofagea che nel migliorare il quadro endoscopico e nel ridurre i sintomi disfagici dei pazienti con EoE refrattari alla terapia steroidea [98]. Un importante ruolo nella patogenesi dell'EoE è svolto dall'IL-4, che è particolarmente *over*-espressa nella mucosa e nel siero dei pazienti affetti. Uno studio di fase II su 47 pazienti adulti con EoE moderata-grave ha mostrato un significativo miglioramento istologico, endoscopico e clinico, in particolare della disfagia, dopo 12 settimane di trattamento con dupilumab rispetto al placebo [50]. Attualmente, è in corso un trial di fase III per valutare l'efficacia di dupilumab nei pazienti adolescenti [50].

In Tabella IV sono riportate le principali terapie biologiche in studio per il trattamento dell'EoE.[99]

Allergia alimentare

L'allergia alimentare colpisce circa l'8% dei bambini e il 5% degli adulti [100]. La terapia standardizzata si basa sull'eliminazione dalla dieta dell'allergene e la pronta somministrazione di adrenalina in caso di anafilassi. Tuttavia, negli ultimi anni sono stati proposti protocolli di desensibilizzazione per via orale (OIT). Nel 2020, è stato approvato prima dall'FDA poi dall'EMA il primo trattamento per l'allergia all'arachide nei pazienti di età compresa tra 4 e 17 anni [101]. Sebbene molte terapie con anticorpi monoclonali siano

state sperimentate per il trattamento delle malattie allergie, in particolare dell'asma, sono pochi gli studi sull'utilizzo dei farmaci biologici nell'allergia alimentare IgE mediata.

Patogenesi dell'allergia alimentare

L'allergia alimentare è il risultato di un fenomeno di sensibilizzazione allergica nei confronti di allergeni alimentari. Sebbene l'esatto meccanismo alla base della perdita della tolleranza sia ancora poco chiaro, la patogenesi dell'allergia alimentare sembrerebbe caratterizzarsi per l'alterazione dell'integrità della barriera epiteliale e della risposta innata mediata dalle cellule dendritiche, la *down*-regolazione dei linfociti T-reg, la produzione di citochine della flogosi Th2 (IL-4, IL-5 e IL-13), con il conseguenziale richiamo di mastociti, eosinofili, basofili e infine la produzione di IgE specifiche. A seguito della riesposizione all'allergene, le IgE specifiche, legate al recettore ad alta affinità FcRI, inducono l'attivazione dei mastociti e il rilascio di mediatori infiammatori preformati, come l'istamina.

Terapie biologiche

Omalizumab è la terapia biologica più studiata nell'allergia alimentare. La terapia con omalizumab in pazienti sottoposti a OIT per allergia all'arachide con IgE specifiche elevate (> 100 kU/L) si è mostrata in grado di ridurre il rischio di reazioni allergiche e l'utilizzo di adrenalina durante tutte le fasi del protocollo di desensibilizzazione [102]. Sebbene non raccomandato, omalizumab è stato proposto come terapia aggiuntiva dei protocolli di desensibilizzazione orale per allergia alimentare, al fine di favorire il raggiungimento in sicurezza della dose massima tollerata di allergene, soprattutto in nei pazienti ad alto rischio di anafilassi (Tab. V) [102,103].

Recentemente, dupilumab è stato proposto come possibile trattamento dell'allergia alimentare. In particolare, è ancora in corso un trial di fase II (NCT03682770) in bambini con allergia alimentare all'arachide sull'efficacia e sulla sicurezza di dupilumab come terapia aggiuntiva dei protocolli di OIT [47]. Un altro trial clinico in corso sta comparando l'efficacia di dupilumab rispetto a omalizumab nel favorire la tolleranza in soggetti con multiple allergie alimentari (NCT03679676) [50].

Tabella V. Farmaci biologici in uso e in sperimentazione nella terapia dell'allergia alimentare grave (da Albuhairi et al. 2019, mod.) [103].

Farmaco biologico	Fase di sperimentazione	Utilizzo
Omalizumab	Studio pilota	Terapia aggiuntiva dell'OIT
Dupilumab	Fase II	-
Glucopiranosile lipide A	Fase I in associazione con la SLIT (allergia all'arachide)	-

OIT: protocolli di desensibilizzazione per via orale.

Bibliografia

1. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, et al. Asthma. Lancet 2018;391:783-800.
2. Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. Asthma Res Pract 2017;3:1.
3. Licari A, Castagnoli R, Brambilla I, et al. Asthma endotyping and biomarkers in childhood asthma. Pediatr Allergy Immunol Pulmonol 2018;31:44-55.
4. Eyerich S, Metz M, Bossios A, et al. New biological treatments for asthma and skin allergies. Allergy 2020;75:546-60.
5. Castagnoli R, Licari A, Manti S, et al. Type-2 inflammatory mediators as targets for precision medicine in children. Pediatr Allergy Immunol 2020;31(suppl 26):17-9.
6. Gour N, Wills-Karp M. IL-4 and IL-13 signaling in allergic airway disease. Cytokine 2015;75:68-78.
7. Castagnoli R, Marseglia A, Brambilla I, et al. Severe uncontrolled asthma in children: practical approach on diagnosis and management. Minerva Pediatr 2020;72:196-205.
8. Global Initiative for Asthma - GINA. https://ginasthma.org
9. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. Eur Respir J 2014;43:343-73.
10. British Thoracic Society. British guideline on the management of asthma. https://www.brit-thoracic.org.uk/quality-improvement/guidelines/asthma
11. Pajno GB, Castagnoli R, Arasi S, et al. Pediatric use of omalizumab for allergic asthma. Expert Opin Biol Ther 2020;20:695-703.
12. Licari A, Marseglia A, Caimmi S, et al. Omalizumab in children. Paediatr Drugs 2014;16:491-502.
13. Ben-Shoshan M, Grattan CE. Management of pediatric urticaria with review of the literature on chronic spontaneous urticaria in children. J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6:1152-61.
14. Alhossan A, Lee CS, MacDonald K, et al. "Real-life" effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: meta-analysis. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:1362-70.
15. Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. Pediatr Allergy Immunol 2015;26:551-6.
16. Chipps BE, Lanier B, Milgrom H, et al. Omalizumab in children with uncontrolled allergic asthma: review of clinical trial and real-world experience. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1431-44.
17. Licari A, Ciprandi R, Marseglia G, et al. Anxiety and depression in adolescents with severe asthma and in their parents: preliminary results after 1 year of treatment. Behav Sci (Basel) 2019;9:78.
18. Licari A, Ciprandi R, Marseglia G, et al. Anxiety/depression changes are associated with improved asthma control perception in asthmatic adolescents after adequate management. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2019;51:190-2.
19. Licari A, Ciprandi R, Marseglia G, et al. Anxiety and depression in adolescents with asthma and in their parents: a study in clinical practice. Monaldi Arch Chest Dis 2019;89.
20. Incorvaia C, Mauro M, Russello M, et al. Omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody: state of the art. Drug Des Devel Ther 2014;8:197-207.

[21] Corren J, Kavati A, Ortiz B, et al. Efficacy and safety of omalizumab in children and adolescents with moderate-to-severe asthma: a systematic literature review. Allergy Asthma Proc 2017;38:250-63.

[22] Licari A, Manti S, Castagnoli R, et al. Targeted therapy for severe asthma in children and adolescents: current and future perspectives. Paediatr Drugs 2019;21:215-37.

[23] Deschildre A, Roussel J, Drumez E, et al. Omalizumab discontinuation in children with severe allergic asthma: an observational real-life study. Allergy 2019;74:999-1003.

[24] Nieto García A, Garriga-Baraut T, Plaza Martín AM, et al. Omalizumab outcomes for up to 6 years in pediatric patients with severe persistent allergic asthma. Pediatr Allergy Immunol 2021.

[25] Pike KC, Akhbari M, Kneale D, et al. Interventions for autumn exacerbations of asthma in children. Cochrane Database Syst Rev 2018;3:CD012393.

[26] Molimard M, Mala L, Bourdeix I, et al. Observational study in severe asthmatic patients after discontinuation of omalizumab for good asthma control. Respir Med 2014;108:571-6.

[27] Baena-Cagnani CE, Teijeiro A, Canonica GW. Four-year follow-up in children with moderate/severe uncontrolled asthma after withdrawal of a 1-year omalizumab treatment. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2015;15:267-71.

[28] Sheehan WJ, Krouse RZ, Calatroni A, et al. Aeroallergen sensitization, serum IgE, and eosinophilia as predictors of response to omalizumab therapy during the fall season among children with persistent asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 2020;8:3021-8.

[29] Phipatanakul W, Mauger DT, Guilbert TW, et al. Preventing asthma in high risk kids (PARK) with omalizumab: design, rationale, methods, lessons learned and adaptation. Contemp Clin Trials 2021;100:106228.

[30] Pereira Santos MC, Campos Melo A, Caetano A, et al. Longitudinal study of the expression of FcεRI and IgE on basophils and dendritic cells in association with basophil function in two patients with severe allergic asthma treated with Omalizumab. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2015;47:38-40.

[31] Mauri P, Riccio AM, Rossi R, et al. Proteomics of bronchial biopsies: galectin-3 as a predictive biomarker of airway remodelling modulation in omalizumab-treated severe asthma patients. Immunol Lett 2014;162:2-10.

[32] Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). Pediatrics 2001;108:E36.

[33] Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. Omalizumab for the treat- ment of exacerbations in children with inadequately con- trolled allergic (IgE-mediated) asthma. J Allergy Clin Immunol 2009;124:1210-6.

[34] Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. N Engl J Med 2011;364:1005-15.

[35] Deschildre A, Marguet C, Salleron J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. Eur Respir J 2013;42:1224-33.

[36] Deschildre A, Marguet C, Langlois C, et al. Real-life long-term omalizumab therapy in children with severe allergic asthma. Eur Respir J 2015;46:856-9.

[37] Licari A, Castagnoli R, Denicolò C, et al. Omalizumab in children with severe allergic asthma: the Italian real-life experience. Curr Respir Med Rev 2017;13:36-42.

[38] Farne HA, Wilson A, Powell C, et al. Anti-IL5 therapies for asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017;9:CD010834.

[39] Pelaia C, Paoletti G, Puggioni F, et al. Interleukin-5 in the pathophysiology of severe asthma. Front Physiol 2019;10:1514.

[40] Basu A, Dalal A, Canonica GW, et al. Economic analysis of the phase III MENSA study evaluating mepolizumab for severe asthma with eosinophilic phenotype. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res 2017;17:121-31.

[41] Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. Lancet Respir Med 2016;4:549-56.

[42] Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double- blind, placebo-controlled trial. Lancet 2012;380:651-9.

[43] Khurana S, Brusselle GG, Bel EH, et al. Long-term safety and clinical benefit of mepolizumab in patients with the most severe eosinophilic asthma: the COSMEX Study. Clin Ther 2019;41:2041-56.

[44] Yancey SW, Ortega HG, Keene ON, et al. Efficacy of add-on mepolizumab in adolescents with severe eosinophilic asthma. Allergy Asthma Clin Immunol 2019;15:53.

[45] Gupta A, Ikeda M, Geng B, et al. Long-term safety and pharmacodynamics of mepolizumab in children with severe asthma with an eosinophilic phenotype. J Allergy Clin Immunol 2019;144:1336-42.

[46] Chapman KR, Albers FC, Chipps B, et al. The clinical benefit of mepolizumab replacing omalizumab in uncontrolled severe eosinophilic asthma. Allergy 2019;74:1716-26.

[47] Rossi A, Castagnoli R, Votto M, et al. Mepolizumab for treating eosinophilic diseases in pediatric and adolescent populations: a systematic review. Paediatr Drugs *In press.*

[48] Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. Lancet Respir Med 2015;3:355-66.

[49] Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. N Engl J Med 2017;376:2448-58.

[50] Licari A, Castagnoli R, Marseglia A, et al. Dupilumab to treat type 2 inflammatory diseases in children and adolescents. Paediatr Drugs 2020;22:295-310.

[51] Maspero J, Fitzgerald M, Pavord I, et al. Dupilumab reduces severe exacerbation rate and improves lung function in adolescent patients with uncontrolled, moderate-to-severe asthma: from the Liberty Asthma Quest study. Chest 2018;154(Suppl 4):25A.

[52] Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. N Engl J Med 2018;378:2475-85.

[53] Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. N Engl J Med 2018;378:2486-96.

[54] Corren J, Castro M, Chanez P, et al. Dupilumab improves symptoms, quality of life, and productivity in uncontrolled persistent asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2019;122:41-9.

[55] Chan R, RuiWen Kuo C, et al. Pragmatic clinical perspective on biologics for severe refractory type 2 asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 2020;8:3363-70.

[56] Castagnoli R, De Filippo M, Votto M, et al. An update on biological therapies for pediatric allergic diseases. Minerva Pediatr 2020;72:364-71.

[57] Castagnoli R, Licari A, Brambilla I, et al. An update on the role of chronic rhinosinusitis with nasal polyps as a comorbidity in severe asthma. Expert Rev Respir Med 2020;14:1197-205.

[58] Licari A, Brambilla I, De Filippo M, et al. The role of upper airway pathology as a co- morbidity in severe asthma. Expert Rev Respir Med 2017;11:855-65.

[59] Stevens WW, Peters AT, Tan BK, et al. Associations between inflammatory endotypes and clinical presentations in chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:2812-20.

[60] Rivero A, Liang J. Anti-IgE and Anti-IL5 biologic therapy in the treatment of nasal polyposis: a systematic review and meta-analysis. Ann Otol Rhinol Laryngol 2017;126:739-47.

[61] Gevaert P, Calus L, Van Zele T, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. J Allergy Clin Immunol 2013;131:110-6.

[62] Gevaert P, Hellman C, Lundblad L, et al. Differential expression of the interleukin 5 receptor alpha isoforms in blood and tissue eosinophils of nasal polyp patients. Allergy 2009;64:725-32.

[63] Licari A, Castagnoli R, De Filippo M, et al. Current and emerging biologic therapies for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. Expert Opin Biol Ther 2020;20:609-19.

[64] Schoepke N, Asero R, Ellrich A, et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria (aiCSU): results of the PURIST Study. Allergy 2019;74:2427-36.

[65] Kolkhir P, Church MK, Weller K, et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: what we know and what we do not know. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1772-81.

[66] Kay AB, Ying S, Ardelean E, et al. Calcitonin gene-related peptide and vascular endothelial growth factor are expressed in lesional but not uninvolved skin in chronic spontaneous urticaria. Clin Exp Allergy 2014;44:1053-60.

[67] Metz M, Staubach P, Bauer A, et al. Clinical efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria is associated with a reduction of FcRI-positive cells in the skin. Theranostics 2017;7:1266-76.

[68] Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. Allergy 2018;73:1393-414.

[69] Gastaminza G, Azofra J, Nunez-Cordoba JM, et al. Efficacy and safety of omalizumab (xolair) for cholinergic urticaria in patients unresponsive to a double dose of antihistamines: a randomized mixed double-blind and open-label placebo-controlled clinical trial. J Allergy Clini Immunol Pract 2019;7:1599-609.

[70] Metz M, Schutz A, Weller K, et al. Omalizumab is effective in cold urticaria-results of a randomized placebo-controlled trial. J Allergy Clin Immunol 2017;140:864-67.

[71] Sanchez J, Sanchez A, Cardona R. Causal relationship between anti-TPO IgE and chronic urticaria by in vitro and in vivo tests. Allergy Asthma Immunol Res 2019;11:29-42.

[72] Schmetzer O, Lakin E, Topal FA, et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. J Allergy Clin Immunol 2018;142:876-82.

[73] Asero R, Ferrucci S, Casazza G, et al. Total IgE and atopic status in patients with severe chronic spontaneous urticaria unresponsive to omalizumab treatment. Allergy 2019;74:1561-3.

[74] Metz M, Staubach P, Bauer A, et al. Clinical efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria is associated with a re- duction of FcRI-positive cells in the skin. Theranostics 2017;7:1266-76.

[75] Kaplan AP, Gimenez-Arnau AM, Saini SS. Mechanisms of action that contribute to efficacy of omalizumab in chronic spontaneous urticaria. Allergy 2017;72:519-33.

[76] Arm JP, Bottoli I, Skerjanec A, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of QGE031 (ligelizumab), a novel high- affinity anti-IgE antibody, in atopic subjects. Clin Exp Allergy 2014;44:1371-85.

[77] Gauvreau GM, Arm JP, Boulet LP, et al. Efficacy and safety of multiple doses of QGE031 (ligelizumab) versus omalizumab and placebo in inhibiting allergen-induced early asthmatic responses. J Allergy Clin Immunol 2016;138:1051-9.

[78] Harris JM, Cabanski CR, Scheerens H, et al. A randomized trial of quilizumab in adults with refractory chronic spontaneous urticaria. J Allergy Clin Immunol 2016;138:1730-2.

[79] Combalia A, Losno RA, Prieto-Gonzalez S, et al. Rituximab in refractory chronic spontaneous urticaria: an encouraging therapeutic approach. Skin Pharmacol Physiol 2018;31:184-7.

[80] Maurer M, Khan DA, Elieh Ali Komi D, et al. Biologics for the use in chronic spontaneous urticaria: when and which. J Allergy Clin Immunol Pract 2021;9:1067-78.

[81] Stefanovic N, Flohr C, Irvine AD. The exposome in atopic dermatitis. Allergy 2019;75:63-74.

[82] Eyerich K, Eyerich S, Biedermann T. The multimodal immune pathogenesis of atopic eczema. Trends Immunol 2015;36:788-801.

[83] 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;32:657-82.

[84] Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018;32:850-78.

[85] Khattri S, Brunner PM, Garcet S, et al. Efficacy and safety of ustekinumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. Exp Dermatol 2017;26:28-35.

[86] Calzavara-Pinton P, Belloni Fortina A, Bonamonte D, et al; RADAR Group. Diagnosis and management of moderate to severe atopic dermatitis in adolescents. G Ital Dermatol Venereol 12021;56:184-97.

[87] Simpson EL, Paller AS, Siegfried EC, et al. Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. JAMA Dermatol 2020;156:44-56.

[88] Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). J Am Acad Dermatol 2018;78:863-71.

[89] Wollenberg A, Howell MD, Guttman-Yassky E, et al. Treatment of atopic dermatitis with tralokinumab, an anti-IL-13 mAb. J Allergy Clin Immunol 2019;143:135-41.

[90] Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M, et al. Anti-Interleukin-31 receptor a antibody for atopic dermatitis. N Engl J Med 2017;376:826-35.

[91] Kabashima K, Furue M, Hanifin JM, et al. Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: randomized, phase II, long-term extension study. J Allergy Clin Immunol. 2018;142:1121-1130.

[92] Licari A, Votto M, D'Auria E, et al. Eosinophilic gastrointestinal diseases in children: a practical review. Curr Pediatr Rev 2020;16:106-14.

[93] Arias Á, Lucendo AJ. Incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis increase continiously in adults and children in Central Spain: a 12-year population-based study. Dig Liver Dis 2019;51:55-62.

[94] Liacouras CA, Spergel J, Gober LM. Eosinophilic esophagitis: clinical presentation in children. Gastroenterol Clin North Am 2014;43:219-29.

[95] Votto M, Castagnoli R, De Filippo M, et al. Behavioral issues and quality of life in children with eosinophilic esophagitis. Minerva Pediatr 2020;72:424-32.

[96] Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: proceedings of the AGREE conference. Gastroenterology. 2018;155:1022-33.

[97] Votto M, Marseglia GL, De Filippo M, et al. Early life risk factors in pediatric EoE: could we prevent this modern disease? Front Pediatr 2020;8:263.

[98] Straumann A, Katzka DA. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. Gastroenterology 2018;154:346-59.

[99] Lucendo AJ. Pharmacological treatments for eosinophilic esophagitis: current options and emerging therapies. Expert Rev Clin Immunol 2020;16:63-77.

[100] Licari A, Manti S, Marseglia A, et al. Food allergies: current and future treatments. Medicina (Kaunas) 2019;55:120.

[101] Votto M, De Filippo M, Caminiti L, et al. Eosinophilic gastrointestinal disorders and allergen immunotherapy: lights and shadows. Pediatr Allergy Immunol 2021.

[102] Schneider LC, Rachid R, LeBovidge J, et al. A pilot study of omalizumab to facilitate rapid oral desensitization in high-risk peanut-allergic patients. J Allergy Clin Immunol 2013;132:136.

[103] Albuhairi S, Rachid R. The emerging biologic therapies on food allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 2019;122:556-8.

SIAIP

Rivista di IMMUNOLOGIA e ALLERGOLOGIA PEDIATRICA numero 02 | 2021 | 17-22

MiniReview

Marcia Atopica: ci sono nuove evidenze?

Angela Klain, Cristiana Indolfi, Giulio Dinardo, Dario Bifulco, Gaetano Quaranta, Chiara Lucia Bencivenga, Fabio Decimo, Michele Miraglia del Giudice

Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

ABSTRACT

Il concetto di marcia atopica è stato introdotto circa 15 anni fa per definire la progressione temporale di diverse condizioni allergiche, da dermatite atopica e allergie alimentari nella prima infanzia allo sviluppo di asma e rinite allergica nei bambini più grandi. Questa progressione temporale riflette la progressione spaziale della marcia atopica, partendo dalla cute e dal tratto gastrointestinale fino a interessare alte e basse vie aeree.

Attualmente, la definizione di marcia atopica intesa come progressione sequenziale di dermatite atopica, allergia alimentare, asma e rinite allergica è molto dibattuta; infatti, recenti studi [1-4] hanno sottolineato la complessa eterogeneità delle malattie atopiche, che non può essere spiegata in maniera semplicistica come un modello progressivo lineare, quanto piuttosto come un "multimorbidity framework", cioè uno spettro di disordini atopici associabili tra loro in diverse combinazioni spaziali e temporali. Le nuove evidenze sulla progressione atopica forniscono le basi per la ricerca di meccanismi sottostanti le malattie atopiche non ancora conosciuti e di strategie per il trattamento e la prevenzione.

PAROLE CHIAVE: *marcia atopica, bambino, dermatite atopica, rinite allergica, asma, allergia alimentare, machine learning*

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: Klain A, Indolfi C, Dinardo G. Marcia Atopica: ci sono nuove evidenze? Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(02):17-22. https://doi.org/10.53151/2531-3916-2021-5

© 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

MECCANISMI ALLA BASE DELLA MARCIA ATOPICA

Il primo evento nella marcia atopica è rappresentato da una disfunzione della barriera cutanea, che determina, inizialmente, sensibilizzazione nei confronti di un epitopo comune. Il danno cutaneo, infatti, permette l'ingresso transdermico di allergeni (inclusi allergeni inalanti e alimentari) che stimolano le cellule epiteliali a rilasciare linfopoietina stromale timica (*TSLP*), IL-25 e IL33. Queste molecole attivano alcune cellule immunitarie nel derma [ad es. basofili, mastociti, cellule dendritiche, eosinofili, cellule linfoidi innate (ILC)] a secernere citochine che attivano le cellule dendritiche. Queste ultime, una volta attivate, elaborano l'antigene, lo legano al complesso maggiore di istocompatibilità (MHC) e circolano nei linfonodi drenanti dove interagiscono con i linfociti T e B. I linfociti T naïve si differenziano in Th2, che producono le citochine IL-4 e IL-13, le quali stimolano le cellule B a produrre IgE specifiche per gli allergeni. Le cellule Th2 allergene-specifiche tornano nella pelle attraverso l'espressione del recettore delle chemochine C-C di tipo 4 (CCR4), dell'antigene linfocitario cutaneo (CLA) e di altre molecole [2,5,6]. Una volta prodotti, i linfociti Th2 allergene-specifici possono esercitare i loro effetti in diversi distretti, inclusi polmone [7], esofago [8] e sistema gastrointestinale [9].

Sembrerebbe, inoltre, che la presenza di una risposta immunitaria Th2 a un allergene possa potenziare lo sviluppo di ulteriori risposte Th2. Questo fenomeno può essere spiegato dal *bystander effect*, cioè effetto spettatore, in cui lo stato infiammatorio esistente induce lo sviluppo di ulteriori risposte Th2 mediate [5], grazie soprattutto al ruolo dei basofili nello sviluppo e nella progressione dell'infiammazione mediata dalle citochine Th2 [10].

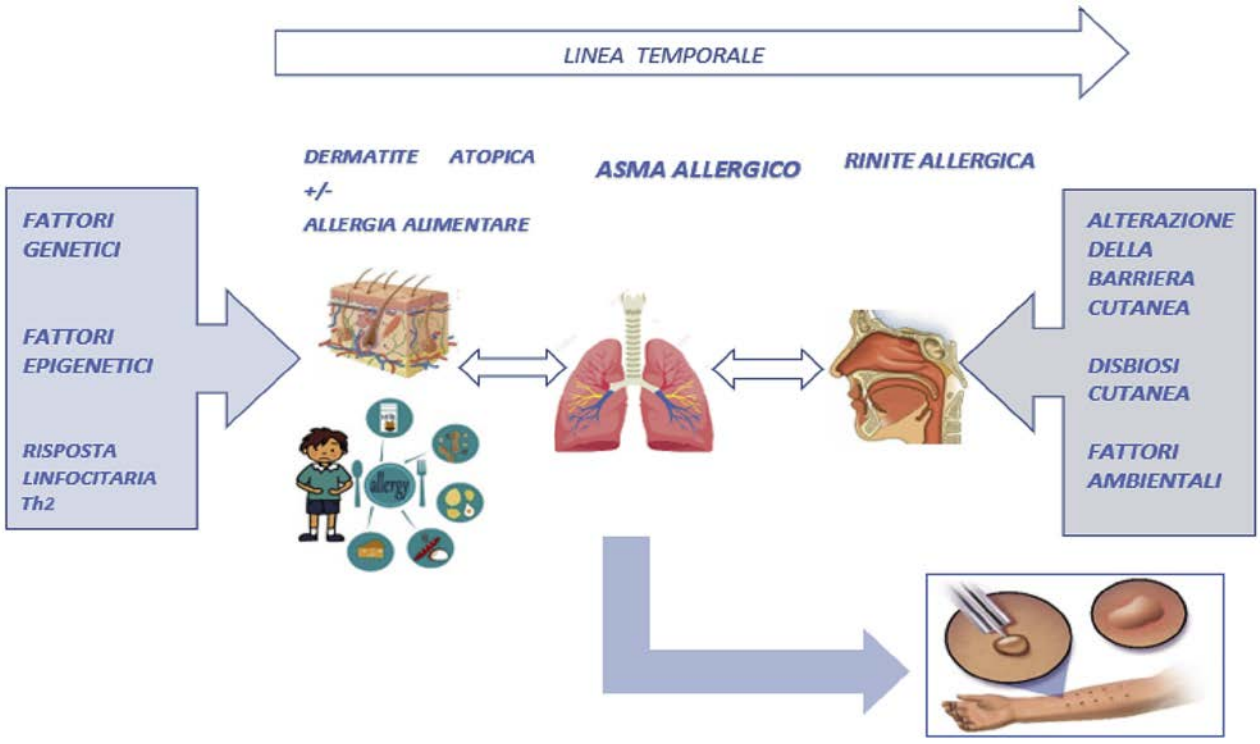


FIGURA 1. Eziologia multifattoriale della marcia atopica. Le frecce bidirezionali indicano che i diversi disturbi atopici possono precedersi, susseguirsi e coesistere in diverse combinazioni temporali. Le malattie atopiche riconoscono un'eziopatogenesi comune, cioè l'attivazione di una risposta Th2 mediata con conseguente produzione di IL-4 e IL-13 che stimolano le cellule B a produrre IgE specifiche. Questo fenomeno si manifesta come positivizzazione di diverso grado allo *skin prick test*.

La progressione dei disordini atopici è il risultato dell'interazione tra fattori genetici, ambientali, immunologici e relativi al microbioma cutaneo (Fig. 1).

Il fattore di rischio genetico più significativo per la dermatite atopica (AD) sono le mutazioni *loss of function* (LoF) del gene *FLG* che codifica per la filaggrina [11]. La filaggrina è una proteina dello strato corneo che gioca un ruolo importante nella funzione di barriera cutanea, in particolare nel mantenimento del pH e nell'idratazione, ed ha proprietà antimicrobiche e immunosoppressive [12]. Le mutazioni *loss of function* del gene *FLG* sono associate a un rischio aumentato di sviluppare AD e disordini allergici [13,14].

Czarnowicki et al. hanno classificato diversi endotipi di eczema atopico in base a vari fattori: età, stadiazione della malattia, etnia, livelli di IgE e severità delle mutazioni di *FLG* [15]. Hanno scoperto che l'AD associata alle mutazioni di *FLG* rappresenta un endotipo distinto (AD *FLG*), caratterizzato da iperlinearità palmare, aumento del rischio di asma, eczema erpetico, aumento della gravità e sensibilizzazione allergica, incremento delle infezioni da *Staphylococcus aureus* e predilezione dell'AD per viso e mani. Inoltre, IL-4 e IL-13, prodotte dai linfociti Th2, sono forti soppressori dell'espressione di *FLG* [16].

Oltre alla filaggrina sono stati scoperti altri geni implicati nella progressione della marcia atopica. L'*TSLP* (*thymic stromal lymphopoietin*) è un'interleuchina che regola la risposta Th2 mediata. I livelli di *TSLP* sono elevati nei polmoni dei pazienti con asma e, nei modelli murini, è stato dimostrato che promuove l'infiammazione Th2 nelle vie aeree [17]. Schaper-Gerhardt et al. hanno scoperto che l'istamina, un mediatore chiave delle malattie allergiche, regola l'espressione di *TSLP* nei cheratinociti e nelle cellule epiteliali nasali tramite il recettore dell'istamina H4 e può dunque avviare le risposte *TSLP*-mediate nelle malattie atopiche [18]. Negli ultimi anni il *TSLP* ha suscitato interesse come bersaglio farmacologico, in quanto gli anticorpi anti-*TSLP* potrebbero potenzialmente prevenire la marcia atopica [19]. Gli anticorpi anti-*TSLP* (come il tezepelumab) sono, attualmente, in fase di sperimentazione e studi recenti mostrano risultati contrastanti sull'efficacia farmacologica [20,21].

Anche i meccanismi epigenetici sembrerebbero rappresentare marker di sensibilizzazione allergica infantile.

Cheng Peng et al. hanno esaminato l'associazione delle metilazioni epigenetiche del DNA nel sangue periferico con la sensibilizzazione atopica e la sensibilizzazione ad allergeni ambientali/inalanti e alimentari in 739 bambini di due coorti di nascita (*Project Viva-Boston* e *Generation Studio R-Rotterdam*) [22]. Hanno scoperto che 705 siti di

metilazione (505 geni) sono significativamente associati in modo trasversale alla sensibilizzazione atopica, 1.411 (905 geni) alla sensibilizzazione ad allergeni ambientali e 45 (36 geni) alla sensibilizzazione agli allergeni alimentari.

RUOLO DEL MICROBIOMA CUTANEO

Nell'ultimo decennio, i ricercatori hanno studiato attivamente il ruolo del microbioma cutaneo nella fisiopatologia dei disturbi atopici. Le specie che dominano il microbioma cutaneo includono *Propionibacterium* e *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Proteobacteria* e *Bacteroidetes*. Kong et al. hanno scoperto che l'aumento della gravità dell'AD è direttamente correlato alla diminuzione della diversità microbica [23]. La diversità microbica durante le riacutizzazioni dell'AD dipende dalla presenza o dall'assenza di trattamenti recenti di AD, con trattamenti anche intermittenti legati a una maggiore diversità batterica rispetto a nessun trattamento recente. I cambiamenti della diversità batterica associati al trattamento della pelle suggeriscono che i trattamenti per l'AD diversificano i batteri della pelle prima di migliorare l'attività della malattia.

Kennedy et al. hanno studiato la disbiosi del microbioma cutaneo di pazienti con AD nei primi mesi di vita, scoprendo che gli stafilococchi commensali sono significativamente meno abbondanti nei bambini colpiti da AD a un anno di vita [24]. Anche la riduzione della diversità del microbioma intestinale è stata associata a un rischio aumentato di sviluppare allergie alimentari e altri disturbi atopici [25,26].

PROGRESSIONE DELLA MARCIA ATOPICA

Da anni la AD è considerata la prima manifestazione della marcia atopica. È una malattia cutanea cronica ricorrente caratterizzata da infiammazione, secchezza cutanea, prurito e alterazione della barriera cutanea. Interessa circa il 45% dei bambini prima dei 6 mesi di vita, il 60% prima del primo anno, fino all'85% prima dei 5 anni [27].

Numerosi studi [28-31] hanno evidenziato che l'AD infantile è associata a un rischio maggiore di sviluppare rinite allergica (AR) e/o asma allergico (AA) nelle età successive, considerandola, pertanto, il primo passo nella marcia atopica. Lo studio prospettico DBH, condotto da von Kobyletzki et al., che ha coinvolto una coorte di 3.124 bambini di 1-2 anni di età, in *follow-up* per 5 anni, ha dimostrato che i bambini con AD hanno un rischio aumentato di sviluppare AA (OR: 3,07; 95% CI: 1,79-5,27) e AR (OR: 2,63; 95% CI: 1,85-3,73) rispetto a quelli senza AD [32]. Risultati analoghi sono stati messi in evidenza anche in Canada, dove Tran et al., su una coorte di 2.311 bambini, seguiti dalla nascita fino ai 3 anni di età, hanno evidenziato che l'AD con sensibilizzazione a 1 anno di vita aumenta il rischio di sviluppare AA e AR rispettivamente di 11 e 7 volte, rispetto ai bambini non sensibilizzati [33]. Nel 2017, lo studio tailandese condotto da Somanunt et al. ha messo in evidenza percentuali del 60 e 30%, rispettivamente, di AA e AR, su una coorte di 102 bambini con AD [34]. Inoltre, è stato dimostrato che quanto più sono precoci l'età di esordio e la severità dell'AD, tanto più è aumentato il rischio di sviluppare AA e AR [35-37]. Anche la familiarità gioca un ruolo importante nella progressione della marcia atopica, come evidenziato da Gough et al. in Germania, che su 942 bambini, seguiti dalla nascita fino ai 20 anni di età, hanno scoperto che la prevalenza di AD + AA + AR è aumentata nei bambini con familiarità per atopia (3,9, 2,6%), rispetto a coloro senza familiarità [28].

Ramírez-Del-Pozo et al., attraverso uno studio caso-controllo condotto su 100 bambini dai 2 ai 12 anni di età, hanno trovato come fattori di rischio associati per lo sviluppo della marcia atopica il sesso maschile (OR: 3,62), test cutanei positivi nei genitori (OR: 2,66) e infezioni materne durante la gravidanza (OR: 4,95) [38].

RUOLO DELL'ALLERGIA ALIMENTARE NELLA MARCIA ATOPICA

Le allergie alimentari Ig-E mediate spesso coesistono con l'AD nelle prime epoche di vita, in particolare nei soggetti affetti da eczema atopico a esordio precoce, grave e persistente [39]. Un'indagine su 2.222 neonati con AD, di età compresa tra 11,5 e 25,5 mesi, ha rilevato che il 64% dei bambini con AD diagnosticata entro 3 mesi dalla nascita mostrava una sensibilità IgE mediata a latte, arachidi o uova. Inoltre, nei bambini < 12 mesi di età, la percentuale di neonati con sensibilità a uova, latte o arachidi aumentava con la gravità dell'AD, ma questo fenomeno non si è manifestato nei bambini con AD dopo 1 anno di età [40]. Anche in Giappone, uno studio retrospettivo ha riportato che, tra gli studenti universitari di Osaka affetti da AD, avevano sviluppato la dermatite più precocemente coloro con concomitante allergia alimentare (AF) [41]. Inoltre, è stato rilevato che i bambini sensibilizzati al latte durante l'infanzia, hanno successivamente mostrato un peggioramento dell'infiammazione delle vie aeree e maggiore reattività delle vie aeree all'istamina [42].

EVIDENZE CRITICHE AL CONCETTO TRADIZIONALE DI MARCIA ATOPICA

La definizione di marcia atopica intesa come progressione lineare di DA, AF, AA e AR è stata considerata per anni un caposaldo dell'allergologia pediatrica. Nella pratica clinica il concetto di marcia atopica è così radicato che è stato suggerito ai clinici di informare i genitori che i bambini con AD possono sviluppare nel tempo asma e che una corretta gestione dell'AD e delle sue complicanze può prevenire la marcia atopica [43]. Sebbene l'efficacia degli emollienti sulla prevenzione dell'AD sia stata riconosciuta, sono necessari ulteriori studi per dimostrare che essi possono ridurre la prevalenza delle AF e delle allergie respiratorie [44]. Al contrario, né gli inibitori della calcineurina (pimecrolimus) [45] né gli antistaminici [46] né i probiotici [47] hanno dimostrato significative differenze nel prevenire la progressione atopica tra i gruppi di caso e controllo.

La critica principale alla definizione classica della marcia atopica è l'incapacità di considerare l'eterogeneità o le variazioni delle malattie atopiche [48,49].

La definizione di marcia atopica è nata da studi epidemiologi condotti sulla popolazione e, dunque, non riesce a racchiudere la complessità dei profili allergici individuali. L'età di esordio, le manifestazioni cliniche e la coesistenza di diverse malattie allergiche variano notevolmente durante il corso di vita e tra diversi pazienti. I progressi nella metodologia analitica (*machine learning*) e nella statistica hanno permesso di studiare con precisione la vastità sottostante i diversi profili allergici, confutando il paradigma della classica marcia atopica derivato da analisi trasversali di studi condotti sulla popolazione e non su analisi longitudinali in singoli pazienti [5].

Nel Regno Unito, Belgrave e al. hanno combinato i dati di 2 coorti di nascita nello *Study Team for Early Life Asthma Research Network* [STELAR; *Manchester Asthma and Allergy Study* (MAAS); *Avon Longitudinal Study of Parents and Children* (ALSPAC)] per determinare la prevalenza di *wheezing*, AD e AR all'età di 1, 3, 5, 8 e 11 anni e hanno confrontato questi dati con i risultati del metodo analitico bayesiano utilizzato per definire lo sviluppo longitudinale di eczema, respiro sibilante e AR nei soggetti durante tutta l'infanzia [1]. L'approccio analitico bayesiano, che era utilizzato per scoprire la struttura latente nei dati, ha permesso di identificare 8 classi, di cui la classe più numerosa (circa il 50%) comprendeva quelli senza alcuna malattia (Fig. 2).

Le classi erano: nessuna malattia (51,3%), marcia atopica (3,1%), eczema persistente e respiro sibilante (2,7%), eczema persistente con AR a esordio tardivo (4,7%), respiro sibilante persistente con AR tardiva (5,7%), respiro sibilante transitorio (7,7%), solo eczema (15,3%) e solo AR (9,6%).

Belgrave et al. hanno dimostrato, dunque, che nella popolazione generale solo un piccolo sottoinsieme (3,1%) dei bambini segue il classico corteo atopico (prima AD, seguito da AA e poi AR), che corrisponde a circa il 7% di quelli con sintomi. Oltre il 90% dei bambini con sintomi comunemente associati all'atopia durante l'infanzia non segue la "classica" marcia atopica.

Ulteriori studi hanno evidenziato che il 90% dei bambini con manifestazioni atopiche non progredisce verso altre malattie allergiche durante la vita; allo stesso modo, la maggior parte dei bambini con AA e rinocongiuntivite non presenta storia di AD nelle prime epoche di vita [5,28].

CONCLUSIONI

I disordini atopici Th2-mediati sono associati fra loro in diverse combinazioni temporali. L'AD nelle prime epoche di vita rappresenta il princi-

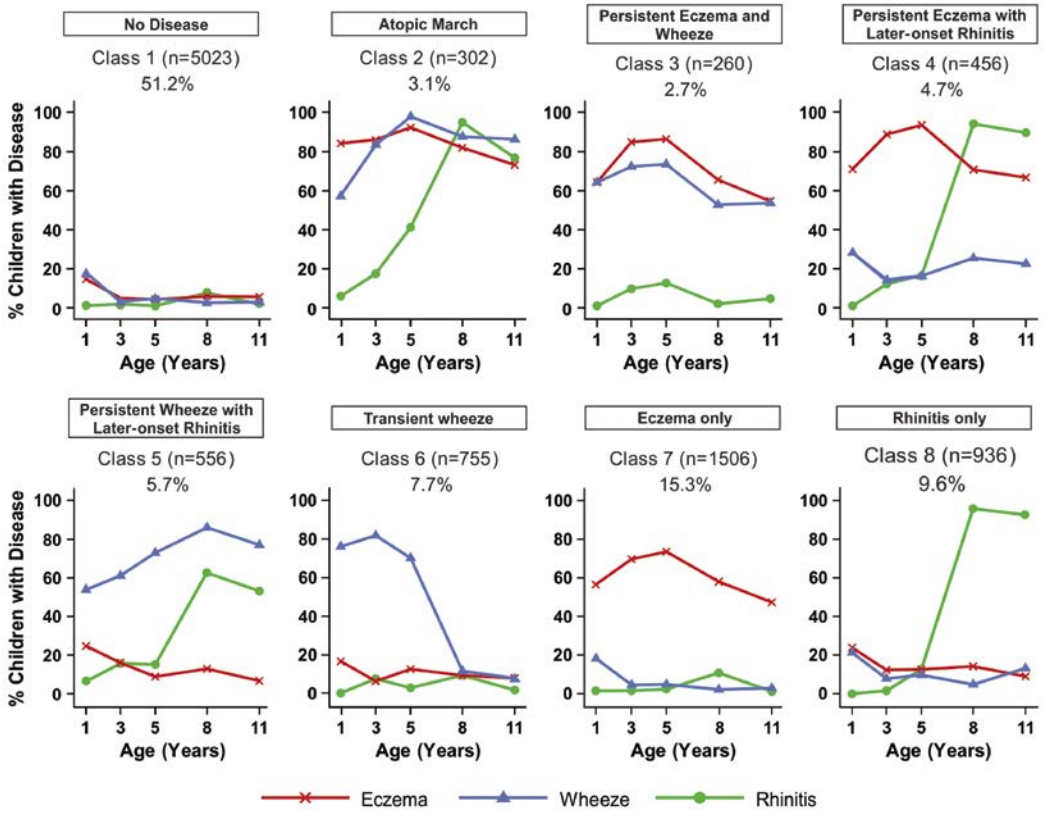


FIGURA 2. La metodologia della *machine learning* ha permesso di identificare 8 classi latenti basate sui profili individuali di dermatite atopica, *wheeze* e rinite allergica (da Belgrave et al. 2014) [1].

pale fattore di rischio per lo sviluppo delle malattie atopiche, soprattutto le forme a esordio precoce e persistenti, ma non sempre è la prima manifestazione o è seguita dagli altri disturbi. Dunque, piuttosto che essere inquadrate secondo una progressione temporale, le malattie atopiche dovrebbero essere studiate come uno spettro di disordini atopici in grado di seguire diverse traiettorie di sviluppo. Gli studi trasversali condotti sulla popolazione non permettono di analizzare i profili individuali nel tempo e hanno portato, negli anni, a errori di misclassificazione e a convinzioni scorrette, che continuano a essere applicate nella pratica clinica. I recenti studi gettano le basi per nuove interpretazioni del concetto di "marcia atopica", basato non più sui sintomi ma sui meccanismi sottostanti, spianando la strada ad approcci innovativi per la prevenzione e il trattamento delle malattie allergiche.

Bibliografia

1 Belgrave DC, Granell R, Simpson A, et al. Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. PLoS Med 2014;11: e1001748.

2 Yang L, Fu J, Zhou Y. Research progress in atopic march. Front Immunol 2020;11:1907.

3 Custovic A, Custovic D, Kljaić Bukvić B, et al. Atopic phenotypes and their implication in the atopic march. Expert Rev Clin Immunol 2020;16:873-81.

4 Aw M, Penn J, Gauvreau GM, et al. Atopic march: Collegium Internationale Allergologicum Update 2020. Int Arch Allergy Immunol 2020;181:1-10.

5 Hill DA, Spergel JM. The atopic march: critical evidence and clinical relevance. Ann Allergy Asthma Immunol 2018;120:131-7.

6 Han H, Roan F, Ziegler SF. The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell-derived cytokines. Immunol Rev 2017;278:116-30.

7 Spergel JM, Mizoguchi E, Brewer JP, et al. Epicutaneous sensitization with protein antigen induces localized allergic dermatitis and hyperresponsiveness to methacholine after single exposure to aerosolized antigen in mice. J Clin Invest 1998;101:1614-22.

8 Noti M, Wojno ED, Kim BS, et al. Thymic stromal lymphopoietin-elicited basophil responses promote eosinophilic esophagitis. Nat Med 2013;19:1005-13.

9 Han H, Roan F, Johnston LK, et al. IL-33 promotes gastrointestinal allergy in a TSLP-independent manner. Mucosal Immunol 2018;11:394-403.

10 Siracusa MC, Kim BS, Spergel JM, et al. Basophils and allergic inflammation. J Allergy Clin Immunol 2013;132:789-801;quiz 788.

11 Baurecht H, Irvine AD, Novak N, et al. Toward a major risk factor for atopic eczema: meta-analysis of filaggrin polymorphism data. J Allergy Clin Immunol 2007;120: 1406-12.

12 Brown SJ, Mc Lean WH. One remarkable molecule: filaggrin. J Invest Dermatol 2012;132:751-62.

13 Dębińska A, Danielewicz H, Drabik-Chamerska A, et al. Filaggrin loss-of-function mutations as a predictor for atopic eczema, allergic sensitization and eczema-associated asthma in Polish children population. Adv Clin Exp Med 2017;26:991-8.

14 Martin MJ, Estravís M, García-Sánchez A, et al. Genetics and epigenetics of atopic dermatitis: an updated systematic review. Genes (Basel) 2020;11:442.

15 Czarnowicki T, He H, Krueger JG, et al. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. J Allergy Clin Immunol 2019;143:1-11.

16 Howell MD, Kim BE, Gao P, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. J Allergy Clin Immunol 2007;120:150e5.

17 Lai JF, Thompson LJ, Ziegler SF. TSLP drives acute TH2-cell differentiation in lungs. J Allergy Clin Immunol 2020;146:1406-1418.e7.

18 Schaper-Gerhardt K, Rossbach K, Nikolouli E, et al. The role of the histamine H4 receptor in atopic dermatitis and psoriasis. Br J Pharmacol 2020;177:490-502.

19 Adhikary PP, Tan Z, Page BDG, et al. TSLP as druggable target - a silver-lining for atopic diseases? Pharmacol Ther 2021;217:107648.

20 Marone G, Spadaro G, Braile M, et al. Tezepelumab: a novel biological therapy for the treatment of severe uncontrolled asthma. Expert Opin Investig Drugs 2019;28:931-40.

21 Simpson EL, Parnes JR, She D, et al. Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized phase 2a clinical trial. J Am Acad Dermatol 2019;80:1013-21.

22 Peng C, Van Meel ER, Cardenas A, et al. Epigenome-wide association study reveals methylation pathways associated with childhood allergic sensitization. Epigenetics 2019 ;14:445-66.

23 Kong HH, Oh J, Deming C, et al.; NISC Comparative Sequence Program. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. Genome Res 2012;22:850-9.

24 Kennedy EA, Connolly J, Hourihane JO, et al. Skin microbiome before development of atopic dermatitis: early colonization with commensal staphylococci at 2 months is associated with a lower risk of atopic dermatitis at 1 year. J Allergy Clin Immunol 2017;139:166-72.

25 Azad MB, Konya T, Guttman DS, et al.; CHILD Study Investigators. Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. Clin Exp Allergy 2015;45:632-43.

26 Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, et al. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. Clin Exp Allergy 2014;44:842-50.

27 Kay J, Gawkrodger DJ, Mortimer MJ, et al. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. J Am Acad Dermatol 1994;30:35-9.

28 Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, et al. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. Pediatr Allergy Immunol 2015;26:431-7.

29 von Kobyletzki LB, Bornehag CG, Hasselgren M, et al. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. BMC Dermatol 2012;12:11.

30 Burgess JA, Dharmage SC, Byrnes GB, et al. Childhood eczema and asthma incidence and persistence: a cohort study from childhood to middle age. J Allergy Clin Immunol 2008;122:280-5.

31 Bugiani M, Carosso A, Migliore E, et al. Allergic rhinitis and asthma comorbidity in a survey of young adults in Italy. Allergy. 2005;60:165-70.

32 von Kobyletzki LB, Bornehag CG, Hasselgren M, et al. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. BMC Dermatol 2012;12:11.

33 Tran MM, Lefebvre DL, Dharma C, et al.; Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study investigators. Predicting the atopic

march: results from the Canadian Healthy Infant Longitudinal Development Study. J Allergy Clin Immunol 2018;141:601-607.e8.

34 Somanunt S, Chinratanapisit S, Pacharn P, et al. The natural history of atopic dermatitis and its association with Atopic March. Asian Pac J Allergy Immunol 2017;35:137-43.

35 Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis - a prospective follow-up to 7 years of age. Allergy 2000;55:240-5.

36 Roduit C, Frei R, Depner M, et al. Phenotypes of atopic dermatitis depending on the timing of onset and progression in childhood. JAMA Pediatr 2017;171:655-62.

37 Burgess JA, Dharmage SC, Byrnes GB, et al. Childhood eczema and asthma incidence and persistence: a cohort study from childhood to middle age. J Allergy Clin Immunol 2008;122:280-5.

38 Ramírez-Del-Pozo ME, Gómez-Vera J, López-Tiro J. Risk factors associated with the development of atopic march. Case-control study. Rev Alerg Mex 2012;59:199-203.

39 Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. J Clin Cell Immunol 2014;5(2).

40 Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, et al. Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study. Clin Exp Allergy 2008;38:161-8.

41 Kijima A, Murota H, Takahashi A, et al. Prevalence and impact of past history of food allergy in atopic dermatitis. Allergol Int 2013;62:105-12.

42 Malmberg LP, Saarinen KM, Pelkonen AS, et al. Cow's milk allergy as a predictor of bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation at school age. Clin Exp Allergy 2010;40:1491-7.

43 Munidasa D, Lloyd-Lavery A, Burge S, et al. What should general practice trainees learn about atopic eczema? J Clin Med 2015;4:360-8.

44 Lowe AJ, Su JC, Allen KJ, et al. A randomized trial of a barrier lipid replacement strategy for the prevention of atopic dermatitis and allergic sensitization: the PEBBLES pilot study. Br J Dermatol 2018;178e19-21.

45 Schneider L, Hanifin J, Boguniewicz M, et al. Study of the atopic march: development of atopic comorbidities. Pediatr Dermatol 2016;33:388-98.

46 Warner JO; ETAC Study Group. Early treatment of the atopic child. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. J Allergy Clin Immunol 2001;108:929-37.

47 Simpson MR, Dotterud CK, Storrø O, et al. Perinatal probiotic supplementation in the prevention of allergy related disease: 6 year follow up of a randomised controlled trial. BMC Dermatol 2015;15:13.

48 Wahn U, Bergmann R, Kulig M, et al. The natural course of sensitisation and atopic disease in infancy and childhood. Pediatr Allergy Immunol 1997;8:16-20.

49 Austin JB, Kaur B, Anderson HR, et al. Hay fever, eczema, and wheeze: a nationwide UK study (ISAAC, international study of asthma and allergies in childhood). Arch Dis Child 1999;81:225-30.

Letteratura in pillole

A cura della Commissione Vaccini della SIAIP: Ilaria Campagna, Caterina Rizzo, Loredana Chini, Rosa Maria Dellepiane, Baldassarre Martire, Davide Montin, Giorgio Ottaviano, Maria Sangerardi, Mayla Sgrulletti, Viviana Moschese (*coordinatore*)

THE CORONAVIRUS DISEASE 2019 VACCINE IN PREGNANCY: RISKS, BENEFITS AND RECOMMENDATIONS

I.A. Stafford, J.G. Parchem, B.M. Sibai

Am J Obstet Gynecol 2021;224:484-95. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.01.022

In questo lavoro gli autori effettuano un'ampia revisione della letteratura (116 voci bibliografiche) sui dati di morbidità e mortalità della malattia da SARS-CoV-2 materna e neonatale e sulla sicurezza della somministrazione del vaccino in gravidanza. Tale revisione ha lo scopo di essere di aiuto nel processo decisionale di somministrare il vaccino alle donne in gravidanza o nutrici, ivi comprese le operatrici sanitarie in gravidanza, in allattamento o che stiano programmando una gravidanza. Il vaccino COVID-19 dovrebbe essere offerto alle donne in gravidanza dopo aver discusso sulla mancanza di dati di sicurezza. Fino a quando l'efficacia di questi nuovi vaccini non sarà convalidata, la somministrazione preferenziale dovrebbe essere riservata alle donne con più alto rischio di infezione grave.

Nella prima parte dell'articolo gli autori analizzano gli attuali vaccini anti-COVID-19, mettendo in luce nelle Tabelle le diversità dei disegni degli studi sperimentali.

Alla data del 23 gennaio 2021 sono stati riportati nel mondo più di 98 milioni di casi di grave sindrome respiratoria da SARS-CoV-2. Negli Stati Uniti d'America più di 24 milioni di persone sono state infettate e 400.000 sono decedute. La pressante necessità dovuta alla attuale pandemia ha portato molteplici ricercatori e compagnie farmaceutiche a perseguire attivamente e in tempi record lo sviluppo e la produzione di vaccini efficaci contro il virus con il supporto dell'*US Department of Health and Human Services* (DHHS).

L'11 dicembre 2020 la *Federal Drug Administration* (FDA) ha rilasciato, in base ai dati di sicurezza ed efficacia dei trial, la prima Autorizzazione all'Uso di Emergenza (EUA) per il vaccino mRNA Pfizer-BioNTech, permettendo la distribuzione agli adulti di età ≥ 16 anni. Per questo tipo di vaccino è stata dimostrata un'efficacia del 95% a partire dal settimo giorno dopo la somministrazione della seconda dose.

Subito dopo, il 18 dicembre 2020, anche a Moderna Inc. è stata rilasciata l'EUA per il vaccino mRNA dopo la valutazione dei dati di sicurezza e immunogenicità pubblicati negli adulti di età ≥ 18 anni. Per questo tipo di vaccino è stata dimostrata un'efficacia del 94,1% dopo il completamento della seconda dose.

Il 30 dicembre 2020 in UK il *British Department of Health and Social Care* ha approvato il vaccino a vettore virale Oxford/AstraZeneca. Per questo tipo di vaccino, non ancora approvato negli USA, è stata dimostrata un'efficacia del 70,4% dopo 14 giorni dal completamento della seconda dose negli adulti.

Infine, il 13 dicembre 2020 l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP), ramo del *Center for Disease Control and Prevention* (CDC), dopo aver esaminato le prove di efficacia e sicurezza, ha rilasciato una raccomandazione *ad interim* per l'uso dei vaccini anti-COVID-19 mRNA Pfizer-BioNTech e Moderna anche a donne selezionate in gravidanza e in allattamento, nonostante la loro esclusione dagli studi clinici.

COVID-19 in gravidanza

Successivamente gli autori analizzano i rischi, i benefici e le raccomandazioni dell'uso dei vaccini in gravidanza.

CORRISPONDENZA

Rosa Maria Dellepiane
rosydellepiane@gmail.com

Come citare questo articolo: The coronavirus disease 2019 vaccine in pregnancy: risks, benefits and recommendations. Commento a cura della Commissione Vaccini della SIAIP. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(02):23-26. https://doi.org/10.53151/2531-3916-2021-6

© 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

Le modificazioni meccaniche e fisiologiche che si verificano in gravidanza aumentano la suscettibilità ad alcune infezioni. Le modificazioni immunologiche sono protettive nei confronti del feto ma possono rendere la donna più vulnerabile ad alcune infezioni virali. Sono stati pubblicati più di 1.600 articoli su gravidanza e COVID-19 comprendenti studi di cohorte, case report, metanalisi. Sebbene numerosi studi, tra cui una recente metanalisi con dati riguardanti più di 435 donne gravide, abbiano suggerito che la gravità dell'infezione da COVID-19 in gravidanza è simile a quella delle donne adulte non gravide, i dati del CDC e altre pubblicazioni indicano un aumentato rischio di ricovero in terapia intensiva (10,5 *vs* 3,9 per 1.000 casi), ventilazione meccanica (2,9 *vs* 1,1 per 1.000 casi) e morte (1,5 *vs* 1,1 per 1.000 casi) nelle donne gravide con infezione sintomatica da COVID-19 rispetto a donne non gravide di pari età, etnia e comorbidità. Le donne gravide con comorbidità ed età più avanzata avrebbero un rischio ancora più elevato. Nonostante vi siano limitate evidenze che l'infezione aumenti altri esiti avversi della gravidanza, rimane maggior rischio di malattia tromboembolica, ipertensione arteriosa, parto pretermine e parto cesareo per le gravidanze complicate da infezione da COVID-19.

Sebbene il rischio assoluto di infezione grave sia basso, il CDC ha incluso la gravidanza come fattore di rischio per malattia grave da COVID-19. Questa decisione è stata condivisa dalla Società per la Medicina Materno Fetale (SMFM), dall'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) e da altre organizzazioni per la salute delle donne.

Per quanto riguarda la trasmissione verticale, i dati attualmente disponibili suggeriscono un rischio del 2-3% con un tasso minimo di infezione neonatale persistente. SARS-CoV-2 non è routinariamente rilevato nel liquido amniotico, nel sangue cordonale o dai tamponi nasofaringei associati a gravidanze con infezione. Alcuni studi hanno rilevato RNA virale nel latte materno di madri infette, tuttavia non vi sono elementi a dimostrazione del fatto che l'assunzione di latte materno da nutrici SARS-CoV-2 positive aumenti il rischio di trasmissione ai neonati. L'effetto protettivo contro l'infezione su neonati e lattanti di variabili quantità di IgA rilevate nell'80% di 18 campioni di latte materno deve essere confermato da ulteriori studi.

Vaccini e tossicologia riproduttiva

Mentre durante la pandemia da H1N1 sono stati effettuati vari studi sull'efficacia e sulla sicurezza dei vaccini in donne gravide e nutrici, i trial per i vaccini contro il COVID-19 hanno invece escluso questi due gruppi cosicché le informazioni sulla sicurezza perinatale rimangono in gran parte sconosciute.

I vaccini mRNA (Pfizer-BioNTech e Moderna) e con vettore virale (AstraZeneca) sono nuovi nel disegno dei vaccini e a oggi i trial su questi tipi di vaccini sono i primi a essere valutati in modo completo. Da segnalare che il vaccino per Ebola è stato sviluppato con vettore virale ed è attualmente approvato per adulti escludendo le donne in gravidanza. Molti studi preliminari sull'uomo hanno dimostrato promettenti dati di sicurezza ed efficacia impiegando modelli di vaccini mRNA con diversi patogeni, quali influenza, virus Zika e virus della Rabbia. Studi di efficacia e sicurezza con vaccini mRNA in gravidanza sono limitati a studi su animali per il virus Zika che hanno evidenziato una significativa riduzione della carica virale a livello placentare e fetale. Dati preliminari di sicurezza dei vaccini mRNA per COVID-19 sui ratti durante gestazione e periodo peri/postnatale non hanno evidenziato alcun allarme di sicurezza.

Tipicamente le valutazioni di vaccini rivolti alle donne in gravidanza o in allattamento si basano sulla revisione critica da parte della comunità scientifica di tutti gli studi osservazionali, i case report, i registri e dati sperimentali che riguardano il tipo di vaccino, gli studi di transfer placentare del patogeno, gli studi di tossicità e immunogenicità e i rischi di infezione trimestre-specifici. Le revisioni sono condotte attraverso il *Vaccine Safety Datalink* (VSD), un progetto collaborativo del CDC, e altri gruppi di lavoro quali l'ACIP, il *National Institutes of Health*, la *World Health Organization*, la *Task Force on Research Specific to Pregnant Women and Lactating Women* (PRGLAC) e il *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (GACVS). I potenziali vaccini debbono rispondere a criteri ben definiti: dimostrata riduzione della morbidità nelle donne gravide e/o nel loro feto e mancata evidenza di esiti avversi della gravidanza oppure di potenziali danni al feto o alla madre con l'esposizione al vaccino. Questo percorso ha permesso di dimostrare l'efficacia del vaccino anti-H1N1 nel ridurre la morbidità da H1N1 nelle donne gravide e nei loro neonati, con un'efficacia fino a 6 mesi dopo la nascita. La somministrazione del vaccino stagionale per influenza H1N1 e il richiamo con vaccino contenente il tossoide tetanico combinato con difterite e pertosse hanno portato a una riduzione globale del 92% della morbidità e mortalità per pertosse.

Allo stato attuale, pur dichiarando l'intento a eseguire future ricerche sulla sicurezza dei vaccini anti-COVID-19 in gravidanza, il DHHS, i ricercatori e le aziende farmaceutiche, rispondendo a un'urgente necessità, hanno dato priorità alla consegna di un vaccino sicuro ed efficace per la popolazione.

Vaccino COVID-19 e gravidanza

Rischi e benefici materni

Il 19 dicembre 2020, il CDC e l'ACIP hanno dichiarato una strategia di somministrazione dei due tipi di vaccini mRNA approvati dall'UEA nelle persone di età ≥ 16 e 18 anni, rispettivamente, a partire dai gruppi di priorità delineati dall'ACIP. Questa strategia prevede l'inizio con la Fase 1a (personale sanitario e residenti in strutture di assistenza a lungo termine), seguita dalla Fase 1b (persone di età ≥ 75 anni e lavoratori essenziali in prima linea non sanitari) e dalla Fase 1c (persone tra 65 e 74 anni, persone tra 16 e 64 anni con patologie ad alto rischio e lavoratori essenziali non inclusi nella Fase 1b). In seguito alla raccomandazione ad interim del 13 dicembre 2020 il CDC, l'ACOG, la SMFM e altre agenzie supportano l'offerta di vaccinazione alle donne gravide e in allattamento in questi gruppi prioritari. Il counseling dovrebbe comprendere discussione con lo specialista di fiducia su rischi e benefici prima o durante la

gravidanza o in allattamento e il supporto del network. Sono stati riportati lievi effetti collaterali, dall'80% di dolore al sito di iniezione al 40% di sintomi sistemici includendo la febbre, che, in seguito a revisione, si sono dimostrati non teratogeni per il feto durante il primo trimestre. La paralisi di Bell, riscontrata in alcuni pazienti vaccinati sia con Pfizer-BioNTech che con Moderna, non è stata attribuita alla vaccinazione.
Sebbene dati preliminari riportino evidenti vantaggi tra i vaccinati, queste informazioni non sono ancora disponibili per un corretto counseling alla donna gravida sulla gravità della malattia acuta, sulla potenziale riduzione delle sequele a lungo termine della malattia da COVID-19 e sul rischio di trasmissibilità. Se queste informazioni verranno validate, una riduzione della gravità della malattia da COVID-19 della madre dovrà andare a beneficio del feto, dati gli effetti negativi sul feto della malattia materna per via di parti prematuri e sequele neonatali associate. Il counseling a questo punto può includere una discussione sulla continua ricerca di dati COVID-19 specifici per gravidanza in tutto il mondo da sommare ai dati attuali che suggeriscono come i tassi di morbilità grave (ventilazione assistita, trasferimento in terapia intensiva e morte) siano significativamente più alti tra le donne gravide con malattia sintomatica rispetto alle donne non gravide e parimenti colpiscano il 5% delle persone con infezione.
Studi più ampi indicano una frequenza di ricovero in terapia intensiva, di ricorso a ventilazione invasiva e di morte da COVID-19 due/tre volte maggiore tra le donne gravide sintomatiche di età > 35 anni, di razza nera, asiatica o etnia ispanica con comorbidità (obesità, diabete, malattia cardiovascolare, pneumopatia cronica). Questi risultati sono ulteriormente supportati da una recente pubblicazione che analizza le informazioni di un database comprendente il 20% dei ricoveri negli USA, inclusi i ricoveri per parto tra il 1° aprile 2020 e il 23 novembre 2020. Nel complesso, i tassi di grave morbidità tra le donne in gravidanza rimangono bassi, con ricoveri in terapia intensiva che si avvicinano al 3% e frequenza di supporto ventilatorio invasivo e morte rispettivamente dell'1,0 e dello 0,2%. Nelle donne di età < 35 anni senza comorbidità, anche in caso di infezione da COVID-19 sintomatica, questi tassi scendono sostanzialmente allo 0,9, 0,2 e 0,1% rispettivamente. Infatti, in accordo con i dati di sorveglianza del CDC, nelle persone di età < 40 anni la mortalità è dello 0,0063%.

Rischi fetali e benefici

Non ci sono trial umani che dimostrino sicurezza fetale e neonatale con i vaccini COVID-19. Tra i partecipanti ai trial clinici combinati di Pfizer-BioNTech e Moderna sono state riportate 36 gravidanze, 18 nel ramo del vaccino. Tutte le variabili e tutti gli esiti delle gravidanze, inclusi eventuali eventi avversi di sicurezza, verranno registrati, ma al momento non sono disponibili per la relazione temporale di queste gravidanze e la partecipazione alla sperimentazione. Dati non pubblicati disponibili da studi sulla tossicità dello sviluppo e della riproduzione animale non hanno rivelato problemi di sicurezza in oltre 1.000 ratti che hanno ricevuto il vaccino Moderna prima o durante la gestazione per quanto riguarda la riproduzione femminile e lo sviluppo fetale/embrionale o postnatale. Sebbene manchino dati umani su transfer transplacentare del vaccino, teratogenicità fetale e immunogenicità, la somministrazione del vaccino non sembra alterare la fertilità o la frequenza di aborti negli studi animali. Alcuni vaccini (influenza, Tdap) sono raccomandati in gravidanza dall'ACOG, dal CDC e dall'ACIP per prevenire le infezioni nel neonato con protezione passiva. Un vantaggio che potrebbe essere rivelato con studi di immunogenicità longitudinale anche per i vaccini Pfizer-BioNTech e Moderna.
Gli esperti (*Academy of Breastfeeding Medicine*, ACOG ecc.) concordano sul fatto che la vaccinazione non rappresenta un rischio potenziale per il neonato, dato che l'mRNA correlato al vaccino non è stato rilevato nei primi studi sul latte materno e non è stato identificato alcun meccanismo plausibile di danno neonatale. Sulla base della biologia di altri vaccini, esiste il potenziale per un beneficio neonatale se l'IgA stimolata dal vaccino passa attraverso il latte materno e fornisce una protezione aggiuntiva contro l'infezione da SARS-CoV-2.
Nel complesso, vi sono dati a convalida della sicurezza per le donne che allattano e non vi è motivo di sospettare che la ricezione del vaccino rischi di produrre effetti avversi neonatali o cambiamenti dannosi dell'allattamento.

Conclusioni

In linea con le attuali dichiarazioni di consenso e le pubblicazioni dei bollettini di pratica del CDC, dell'ACOG, della SMFM e di altre organizzazioni per la salute delle donne, gli Autori riconoscono che le donne gravide soddisfano i criteri come gruppo prioritario per la somministrazione di vaccini Pfizer-BioNTech e Moderna COVID-19, in particolare le donne con occupazioni ad alta esposizione. Per queste donne lavoratrici in prima linea, attualmente ammissibili alla vaccinazione, i dati sull'efficacia e sulla sicurezza non saranno disponibili in tempi utili a informare il loro processo decisionale. Le donne incinte che scelgono di attendere ulteriori dati dovrebbero essere supportate e aggiornate dal loro medico di fiducia.
Nel complesso, i benefici del vaccino sono promettenti. Tuttavia, i rischi e i benefici dei vaccini COVID-19 per le donne incinte, il feto e il neonato devono essere riconosciuti in discussioni trasparenti con i nostri pazienti.
Fondamentalmente, i rischi di trasmissione neonatale, morbilità e mortalità complessive correlate alle infezioni nelle pazienti gravide a basso rischio che si presentano senza sintomi sono notevolmente ridotti ma devono ancora essere completamente determinati.
Gli Autori, in qualità di esperti, raccomandano una discussione completa sul rischio/beneficio del vaccino COVID-19 prima della somministrazione alle donne in gravidanza, data la mancanza di dati sulla sicurezza, e la somministrazione preferenziale per le donne incinte a maggiore rischio di malattie correlate alle infezioni più gravi, fino a quando sicurezza ed efficacia di questi nuovi vaccini COVID-19 non siano garantite (Tab. I).

TABELLA I. Criteri raccomandati per la somministrazione dei vaccini COVID-19 attualmente disponibili approvati dall'UEA (vaccini BioNTech e Moderna COVID-19) durante la gravidanza se una o più delle condizioni elencate è soddisfatta utilizzando le Considerazioni cliniche provvisorie per l'uso dei vaccini mRNA attualmente utilizzati negli Stati Uniti.

Fornitori di servizi sanitari
Donne di età ≥ 35 anni
Gestazione multipla
Cancro
Ipertensione arteriosa cronica
Malattia renale cronica
Broncopneumopatia cronica ostruttiva
Condizioni cardiache, come insufficienza cardiaca, malattia coronarica o cardiomiopatie
Stato immunocompromesso (sistema immunitario indebolito) da trapianto di organi solidi
Malattie autoimmuni (Lupus Eritematoso Sistemico, Artrite Reumatoide, Sclerosi Multipla, Malattia Infiammatoria Intestinale Cronica, Morbo di Graves, Psoriasi o Artrite psoriasica, Morbo di Addison)
Obesità (indice di massa corporea ≥ 30)
Anemia falciforme
Fumo (attuale o pregresso)
Diabete mellito tipo 1 o 2

Da: Stafford IA, Parchem JG, Sibai BM. The coronavirus disease 2019 vaccine in pregnancy: risks, benefits and recommendations. Am J Obstet Gynecol 2021;224:484-95, mod.

Bibliografia di riferimento

Beigi RH, Krubiner C, Jamieson DJ, et al. The need for inclusion of pregnant women in COVID-19 vaccine trials. Vaccine 2021;39:868-70. https://doi.org/10.116/j.vaccine.2020.12.074

Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical considerations for use of mRNA COVID-19 vaccines currently authorized in the United States.2021. Available at: https//www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html (accessed January 4, 2020).

Klein SL, Creisher PS, Burd I. COVID-19 vaccine testing in pregnant females is necessary. J Clin Invest 2021;131:e147553. https://doi.org/10.1172/JCI147553

Maykin MM, Heuser C, Feltovich H; Society for Maternal-Fetal Medicine Health Policy Advocacy Committee. Pregnant people deserve the protection offered by SARS-CoV-2 vaccines. Vaccine 2021;39:171-2. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.12.007

Rasmussen SA, Kelley CF, Horton JP. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines and pregnancy. what obstetricians need to know. Obstet Gynecol 2021;137:408-14. https://doi.org/10.1097/AOG,0000000000004290

Letteratura in pillole

A cura di Stefania Arasi[1], Ilenia Panasiti[2]
[1] Area di Ricerca Traslazionale nelle Specialità Pediatriche, Divisione di Allergologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; [2] Università degli Studi di Messina

Allergen Immunotherapy in children with respiratory allergic diseases

S. Arasi, G.B Pajno, I. Panasiti, et al.

Minerva Pediatr 2020;72:343-357. https://doi.org/10.23736/S0026-4946.20.05959-9

INTRODUZIONE

L'immunoterapia allergene-specifica (AIT) costituisce un trattamento clinicamente efficace e sicuro per le malattie respiratorie allergiche, in grado di modificarne la storia naturale. Consiste nella somministrazione di dosi crescenti di estratti allergenici, al fine di indurre uno stato di tolleranza clinica ed immunologica in caso di una successiva esposizione agli allergeni incriminati. L'infanzia, pertanto, è stata proposta come il periodo finestra di intervento migliore, sia in termini di trattamento che di prevenzione. L'AIT veniva introdotta nella pratica clinica più di un secolo fa su basi empiriche, evolvendosi negli anni con un notevole miglioramento sia dell'efficacia che della sicurezza dell'AIT. Nella pratica clinica, le vie di somministrazione convenzionali sono attualmente quella sottocutanea (SCIT) e quella sublinguale (SLIT), entrambe in grado di influenzare e modulare la risposta immunologica di tipo Th2. Altre vie, come quella epicutanea (EPIT) e quella intralinfatica (ILIT) sono tutt'ora oggetto di studio. La SCIT, con estratti modificati e non, viene solitamente somministrata come deposito adsorbito su idrossido di alluminio o tirosina. I protocolli di somministrazione esistenti sono eterogenei, poiché differiscono in numero di iniezioni, dose somministrata e rapidità con cui il paziente raggiunge la dose di mantenimento. A seconda del prodotto specifico, i protocolli di SCIT convenzionale prevedono almeno un'iniezione (fino a tre) alla settimana durante una fase di incremento che dura un numero variabile di settimane; segue una fase di mantenimento, durante la quale le iniezioni vengono effettuate ogni due, fino a sei settimane, per un periodo in genere di 3-5 anni.

L'introduzione della SLIT è più recente, i primi dati risalgono ad uno studio del 1986 (cioè 75 anni dopo il primo studio sulla SCIT). Può essere somministrata sotto forma di compresse o di gocce a rapida dissoluzione trattenute sotto la lingua per almeno un minuto e poi deglutite. Nella rinite allergica stagionale (AR), si raccomanda di assumere la SLIT in modo continuo o pre/co-stagionale (nelle pollinosi), almeno due mesi (meglio quattro mesi) prima dell'inizio della stagione pollinica.

QUANDO PRENDERE IN CONSIDERAZIONE L'AIT?

Indicazioni

L'AIT è raccomandata nella rinite allergica/congiuntivite con o senza asma allergico, con evidenza di sensibilizzazione IgE specifica verso allergeni inalanti clinicamente rilevanti. Poiché si tratta di un trattamento specifico, l'identificazione dell'allergene o degli allergeni alla base dei sintomi del paziente rappresenta il primo passo imperativo per selezionare correttamente il prodotto allergenico da utilizzare. Soprattutto nei pazienti con sensibilizzazione a multiple sorgenti allergeniche (polisensibilizzati), i test di prima linea, ovvero i test cutanei ed i livelli di IgE verso estratti allergenici, possono essere insufficienti per identificare chiaramente l'allergene inalante chiave alla guida dei sintomi allergici. La diagnostica molecolare può oggi aiutare a discriminare le sensibilizzazioni primarie dalle reazioni crociate e, quindi, aiutare il clinico nella selezione degli allergeni da utilizzare in maniera mirata. Il test di provocazione nasale o congiuntivale è stato proposto per testare a livello locale la rilevanza clinica della sensibilizzazione sistemica. Tuttavia, questo test è attualmente limitato principalmente al contesto di ricerca.

Attualmente, l'AIT è consigliato in pazienti con sintomi di AR da moderati a gravi, secondo la più recente classificazione ARIA. Tuttavia, l'AIT può essere presa in considerazione anche nei pazienti con rinite allergica meno grave allorché si voglia ottenere un'efficacia a lungo termine, compreso il potenziale meccanismo di prevenzione dell'asma.

L'uso di AIT nei bambini con asma è stato oggetto di dibattito a causa alla mancanza di evidenze

CORRISPONDENZA
Ilenia Panasiti
Ileniapanasiti89@gmail.com

Come citare questo articolo: Allergen Immunotherapy in children with respiratory allergic diseases. Commento a cura Arasi S, Panasiti I. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(02):27-28. https://doi.org/10.53151/2531-3916-2021-7

© 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

comprovate soprattutto nella popolazione pediatrica. Sulla base della letteratura attuale, l'asma grave non controllato rimane una controindicazione assoluta alla prescrizione di AIT. L'AIT può abbassare il tasso di esacerbazioni asmatiche ma attualmente le prove sono limitate nei bambini in età prescolare e l'AIT può essere avviata a partire dai 5 anni di età.

Controindicazioni

Prima di iniziare l'AIT, il medico dovrà valutare la presenza di possibili controindicazioni assolute o relative correlate al paziente. Sebbene la maggior parte dei dati provenga da segnalazioni di casi o serie di casi di eventi avversi gravi e non da studi clinici, l'asma non controllato è riconosciuto come una controindicazione assoluta, assieme alla presenza di una qualsiasi malattia autoimmune sistemica grave non controllata, o neoplasia maligna in fase attiva.

EFFICACIA

Per quanto concerne l'efficacia dell'AIT le evidenze presenti in letteratura sono abbastanza eterogenee. Per tali motivi, le attuali linee guida raccomandano fortemente una valutazione individuale, basata sul prodotto e sulle prove di efficacia dello stesso prima che venga avviato.
L'AIT costituisce un modello esemplificativo di "Medicina di precisione". Perciò, la corretta identificazione dell'allergene o degli allergeni chiave che guidano i sintomi, sono fondamentali così come l'identificazione dei fattori predittivi di risposta al trattamento. In questa prospettiva, è fondamentale rilevare i fattori in grado di influenzare l'efficacia dell'AIT. Soprattutto in aree con un'elevata complessità biologica, come quella mediterranea, uno dei problemi maggiori è l'elevato numero di polisensibilizzazioni, anche nella popolazione pediatrica. Recentemente, le linee guida europee hanno suggerito che anche i pazienti polisensibilizzati e poliallergici, per allergeni tassonomicamente omologhi, possono essere candidati a ricevere AIT con un singolo allergene o con una miscela di allergeni omologhi.

PER QUANTO TEMPO DOVREBBE ESSERE PRESCRITTA L'AIT?

I dati attualmente disponibili suggeriscono che l'AIT (per entrambe le vie di somministrazione SCIT e SLIT) dovrebbe essere utilizzata a partire dai 5 anni di età, per almeno 3-5 anni al fine di ottenere una significativa efficacia clinica, in grado di modificare la storia naturale delle malattie respiratorie allergiche e prevenirne l'evoluzione. Il miglioramento clinico, in termini di riduzione della gravità dei sintomi e di assunzione dei farmaci, si può ragionevolmente attendere già nel primo anno di terapia. Pertanto, la durata totale dell'AIT (cioè da 3 a 5 anni o anche di più) deve essere stabilita su base individuale.

Sicurezza

Il profilo di sicurezza di SCIT e SLIT nella popolazione pediatrica è stato accuratamente valutato nella maggior parte degli studi clinici. È stato dimostrato che sia la SCIT che la SLIT sono trattamenti sicuri e ben tollerati nei bambini con AR e asma allergico adeguatamente controllato.

SCIT

Nella via sottocutanea, la maggior parte delle reazioni sono locali a livello del sito di iniezione (arrossamento, prurito o gonfiore). L'adozione di misure locali, quali la crioterapia o l'utilizzo di glucocorticoidi topici o antistaminici orali sono utili per queste reazioni. Le reazioni sistemiche, tra cui asma, angioedema, orticaria generalizzata, anafilassi, sono state descritte in circa il 2% di tutti i pazienti trattati con SCIT. Tuttavia, raramente sono state segnalate reazioni sistemiche fatali. La SCIT dovrebbe essere somministrata da personale esperto qualificato in ambito clinico, in strutture adeguate ad assistere qualsiasi reazione avversa, inclusa l'anafilassi grave. Poiché la reazione avversa si verifica in oltre l'80% delle reazioni entro 30 minuti dall'iniezione di SCIT, si raccomanda di eseguire l'osservazione clinica del paziente per almeno 30 minuti dopo l'iniezione.

SLIT

La SLIT presenta un profilo di sicurezza migliore della SCIT e gli eventi avversi sistemici segnalati sono inferiori e meno gravi. L'anafilassi è stata descritta in modo aneddotico e senza fatalità, in circa tre decenni di uso clinico. Di contro la SLIT presenta un'alta frequenza di reazioni avverse locali, di solito limitate alla mucosa orale anche se altre reazioni come asma, orticaria, dolori addominali, sono state osservate. Si raccomanda di osservare i pazienti per almeno 30 minuti dopo la somministrazione della prima dose da parte di personale in grado di gestire l'anafilassi in ambiente clinico.
Poiché la SLIT viene somministrata quotidianamente in ambiente domestico, dovrebbero essere fornite istruzioni specifiche ai pazienti per quanto riguarda la gestione delle reazioni avverse (per lo più locali), la gestione di eventuali interruzioni non pianificate del trattamento e le situazioni in cui la SLIT dovrebbe essere temporaneamente sospesa (es., infezioni orofaringee, gastroenterite acuta, esacerbazioni asmatiche).

LACUNE ATTUALI E PROSPETTIVE FUTURE

L'ampia eterogeneità degli studi clinici sull'AIT influisce sulla solidità delle prove attuali. Le evidenze degli studi differiscono riguardo le caratteristiche delle popolazioni valutate, ad esempio i bambini con predisposizione atopica hanno un rischio maggiore di sviluppare malattie allergiche, così come quelli affetti da dermatite atopica e/o allergia alimentare hanno un rischio maggiore di sviluppare altre malattie allergiche, rispetto agli adulti. L'età media della popolazione studiata è un altro fattore fondamentale poiché alcune manifestazioni possono anche scomparire spontaneamente. Le metodiche utilizzate, in riferimento ai criteri diagnostici, agli allergeni, alla formulazione dei prodotti utilizzati, alle dosi somministrate, alle vie di somministrazione, agli schemi di protocollo, alla durata del protocollo, gli endpoint principali, i report sui risultati sono tutti fattori ampiamente eterogenei nei diversi studi clinici. Inoltre, la disponibilità dei prodotti di AIT differisce tra i paesi e non tutti i prodotti AIT utilizzati forniscono dati sufficienti per supportare la loro efficacia nella pratica clinica. Il riconoscimento delle lacune presenti tra le evidenze attualmente disponibili, rappresenta una fase preliminare e obbligatoria per indurre, nel prossimo futuro, lo sviluppo di studi longitudinali prospettici progettati nel contesto della Medicina di precisione, su misura per il singolo individuo incluso il singolo paziente pediatrico.

Bibliografia di riferimento

Arasi S, Pajno GB, Panasiti I, et al. Allergen immunotherapy in children with respiratory allergic diseases. Minerva Pediatr 2020;72:343-357. https://doi.org/10.23736/S0026-4946.20.05959-9

Arasi S, Castelli S, Di Fraia M, et al. @IT2020: an innovative algorithm for allergen immunotherapy prescription in seasonal allergic rhinitis. Clin Exp Allergy 2021 Mar 23. https://doi.org/10.1111/cea.13867

Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. Pediatr Allergy Immunol 2020;31(Suppl 25):1-101. https://doi.org/10.1111/pai.13189

Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: prevention of allergy. Pediatr Allergy Immunol 2017;28:728-745. https://doi.org/10.1111/pai.12807

Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic Rhinoconjunctivitis. Allergy 2018;73:765-798.https://doi.org/10.1111/all.13317