



SIAIP

anno XXXV numero 03 | 2021

RIVISTA DI Immunologia e Allergologia Pediatria

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA PEDIATRICA



Percorso
Formativo
ECM FAD
09 crediti

In questo numero

EDITORIALE

DOCUMENTI DALLE NOSTRE COMMISSIONI

CASO CLINICO

LETTERATURA IN PILLOLE

PERCORSO FORMATIVO ECM FAD

La sindrome da alpha-gal nell'adulto e nel bambino

PACINI
EDITORE
MEDICINA

www.riaponline.it



SIAIP

anno XXXV numero 03 | 2021

RIVISTA DI Immunologia e Allergologia Pediatria

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 Comberiatì (Pisa)
Arianna Giannetti (Bologna)
Alessandra Gori (Roma)
Ahmad Kantar (Bergamo)
Amelia Licari (Pavia)
Carla Mastroilli (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

Edizione

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

* Infermiere pediatrico

PACINI
EDITORE
MEDICINA

www.riaponline.it

EDITORIALE

- 1 *M. Duse, G. Ricci*

DOCUMENTI DALLE NOSTRE COMMISSIONI**Reviews**

- 3 **Future prospettive nel trattamento dell'orticaria cronica**
A cura della Commissione Orticaria della SIAIP
D. Minasi, F. Chiera, S. Manti, A. Licari
- 10 **Approccio pratico alle immunodeficienze primitive**
A cura della Commissione Aspetti Regolatori dei Percorsi Assistenziali in Immuno-Allergologia Pediatrica della SIAIP
C. Pignata, S. Lovaste, S. Ricci, M. Fiore, F. Civitelli, G. Fenu, M.M. Mariani, P. Rosso, F. Cardinale, R. Bernardini
- 17 **Impatto del COVID-19 nei bambini in Italia: risultati di una survey tra i pediatri italiani**
A cura della Commissione Rinosinusite e Congiuntivite della SIAIP
C. Indolfi, L. Diaferio, G.F. Parisi, D. Ghigloni, G. Brindisi, A. Zicari, G. Marchese, M. Miraglia del Giudice

INSERTO**Percorso Formativo ECM FAD****Review**

- I **La sindrome da alpha-gal nell'adulto e nel bambino**
A cura della Commissione Malattie Allergiche Rare della SIAIP
F. Saretta, M. Giovannini, F. Mori, S. Arasi, L. Pecoraro, L. Liotti, S. Barni, R. Castagnoli, C. Mastrotrilli, L. Caminiti, E. Novembre

CASO CLINICO

- 21 **Eosinofilia grave transitoria e produzione di autoanticorpi in una bambina con recente infezione da SARS-CoV-2. Descrizione di un caso**
M. Calvani, A. Bianchi, S. Marangio, V. Pennetta, F. Midulla

LETTERATURA IN PILLOLE

- 25 **Commento a cura di B.L. Cincola**
Is nutraceutical supplementation appropriate for COVID-19 management?
M. Piazza, A.L. Boner, S. Giroto, et al.
- 27 **Commento a cura di A. Barbalace, S. Arasi, L. Caminiti, I. Panasiti, G.B. Pajno**
"Whole" vs "fragmented" approach to EAACI pollen season definitions: a multicenter study in six Southern European cities
T.M. Hoffmann, A.A. Şahin, X. Aggelidis, et al.

Editoriale

Marzia Duse, Giampaolo Ricci

Siamo tornati dalle vacanze, con un piccolo assaggio di vita quasi normale, e ci auguriamo che la pubblicazione del numero 3 della RIAP possa ridestare il vostro interesse e solleticare qualche curiosità.

Certamente lo farà la tanto discussa "sindrome da alpha-gal nell'adulto e nel bambino" che viene rivisitata criticamente dalla Commissione Malattie Allergiche Rare della SIAIP guidata da Elio Novembre. Ben ci illustrano le due forme di questa rara e controversa patologia allergica, quella causata da ipersensibilità immediata a farmaci e quella da ipersensibilità ritardata all'ingestione di carni rosse (intese come carni di mammiferi non primati). Ci guidano nel percorso che ha portato alla sua identificazione e la lettura di questa viaggio ci avvince come un thriller, anche se già conosciamo il colpevole dall'inizio. Ci rimpallano tra epidemiologici, farmacologi e clinici nel campo dell'immunologia e allergologia la cui collaborazione e integrazione ha portato alla non facile identificazione dell'allergene, insolita quanto imprevedibile dal momento che non eravamo preparati a riconoscere che l'allergene non era una proteina bensì un disaccaride, il galattosio- α -1,3-galattosio definito come alpha-gal o α -gal, che ha dato il nome alla sindrome. Pur essendo una condizione rara in età pediatrica, va tenuta in considerazione in particolare se i bambini sono residenti in zone ad alta diffusione di zecche, perché il loro morso può costituire il primo innesco della sensibilizzazione.

La Commissione Orticaria della SIAIP coordinata da Domenico Minasi ci propone una bellissima prospettiva molto esauriente sulle novità presenti e future – ma prossime – nella gestione dell'orticaria cronica. Sappiamo che l'orticaria cronica ha una prevalenza stimata tra lo 0,5 e il 5% nella popolazione generale, costituendo non certo una malattia frequente in pediatria; è però estremamente

problematica per il suo forte impatto sulla qualità di vita di questi pazienti. Non sempre la terapia aggressiva con antistaminici riesce a controllare il quadro clinico, anche per l'estrema eterogeneità dei momenti patogenetici sottesi; perciò la sperimentazione e lo sviluppo di nuovi farmaci biologici che hanno come bersaglio diversi ma specifici *pathways* molecolari – potenzialmente responsabili dei sintomi – possono costituire un approccio risolutivo o comunque più efficace della terapia tradizionale, in analogia con molte altre patologie allergiche che hanno avuto nuove possibilità di essere curate o controllate dai farmaci biologici.

L'"approccio pratico alle immunodeficienze primitive" a cura della Commissione Aspetti Regolatori dei Percorsi Assistenziali in Immuno-Allergologia Pediatrica della SIAIP coordinata da Roberto Bernardini è un lavoro in cui possiamo ritrovare consigli pratici per sospettare un deficit immunologico. Con ciò si viene a delineare non solo un preciso iter diagnostico, ma anche quali indagini effettuare nei centri di riferimento di primo, secondo e terzo livello per avere risposte attendibili da laboratori qualificati. Una guida molto utile.

Non potevano mancare molteplici aggiornamenti sul COVID-19. La Commissione Rinosinusite e Congiuntivite coordinata da Michele Miraglia del Giudice ci propone "Impatto del COVID-19 nei bambini in Italia: risultati di una survey tra i pediatri italiani". Questo studio è molto originale e ci dà una prima e inedita fotografia dell'impatto del COVID-19 in relazione all'asma allergico e al coinvolgimento delle vie aeree superiori tra i bambini osservati dai pediatri in Italia. Un'ottica molto particolare e un'analisi molto dettagliata a dispetto dei numeri piuttosto contenuti: sicuramente fornisce importanti informazioni semplici, chiare e utili per migliorare la pratica clinica.

© 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>

In quest'ottica si inserisce anche il caso clinico proposto da Mauro Calvani et al. "Eosinofilia grave transitoria e produzione di autoanticorpi in una bambina con recente infezione da SARS-CoV-2" che evidenzia quanto abbiamo ancora da conoscere – e molto! – sull'espressività clinica di questa infezione virale.

Sempre nella scia delle informazioni sulle più curiose e recenti proposte di approccio all'infezione si trova anche la pillola di letteratura proposta da Bianca Cinicola, che ci riassume una revisione della letteratura sull'opportunità di supplementare la nostra dieta con nutraceutici nel management del COVID-19 e accenna ai primi tentativi di un approccio sperimentale al problema.

L'altra pillola viene proposta da Andrea Barbalace, che commenta un interessante lavoro originale sulla stagionalità pollinica nel Sud Europa e sulle molteplici difficoltà che ancora incontrano le società scientifiche nel tentativo di darne una definizione univoca e standardizzata.

Questo è il contenuto del numero 3 ma... stiamo preparando con il Presidente e il Direttivo tutto una grande svolta nell'editing di questa nostra rivista per premiare anche con maggiore visibilità gli artefici dei nostri articoli e per dare maggiore diffusione – anche internazionale – alle nostre iniziative... come in un thriller... ne riparliamo in occasione del prossimo numero e nel frattempo... buona lettura!

Documenti dalle
nostre Commissioni
Review

Future prospettive nel trattamento dell'orticaria cronica

A cura della Commissione Orticaria della SIAIP

Domenico Minasi¹, Fernanda Chiera², Sara Manti³, Amelia Licari⁴

¹UOC Pediatria, Grande Ospedale Metropolitano, Reggio Calabria; ²UOC Pediatria, Dipartimento Materno -Infantile, Ospedale San Giovanni di Dio, Crotona; ³UOC Broncopneumologia Pediatrica e Fibrosi Cistica, Ospedale San Marco, Università di Catania; ⁴S.C. Pediatria, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia

ABSTRACT

L'orticaria cronica (OC) è una patologia caratterizzata dalla presenza di pomfi, con o senza angioedema, di durata temporale uguale o superiore alle sei settimane. L'OC ha una prevalenza stimata tra lo 0,5 e il 5% nella popolazione generale e <1% in età pediatrica. L'OC ha notevole impatto sulla qualità di vita dei soggetti affetti poiché i sintomi (prurito, dolore, edema) possono essere molto disturbanti e incidere negativamente sulle attività quotidiane e sulla qualità del sonno. Alcuni soggetti sono refrattari agli attuali approcci terapeutici o rispondono in modo incompleto. Le recenti acquisizioni sui meccanismi patogenetici dell'OC hanno guidato la sperimentazione e lo sviluppo di nuovi farmaci biologici che hanno come bersaglio gli specifici pathways molecolari responsabili dei sintomi nei soggetti refrattari alle terapie di II e III linea.

In questo articolo vengono riportate le terapie attualmente in fase di sviluppo per il trattamento dell'OC e vengono altresì indicati i possibili target terapeutici per trattamenti futuri.

PAROLE CHIAVE: orticaria cronica, farmaci biologici, terapia

CORRISPONDENZA

Domenico Minasi

domenico.minasi@tiscali.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 Orticaria della SIAIP, a cura della. Minasi D, Chiera F, Manti S, et al. Future prospettive nel trattamento dell'orticaria cronica. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(03):3-9. <https://10.53151/2531-3916-1>

© 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>

INTRODUZIONE

L'orticaria cronica (OC) è una patologia caratterizzata dalla presenza di pomfi, con o senza angioedema, di durata temporale uguale o superiore alle sei settimane. Il quadro clinico dell'OC include la forma idiopatica, nota anche con il nome di orticaria cronica spontanea (OCS), e quella inducibile (OCI).

L'OC è una patologia relativamente comune nell'adulto e nel bambino. La sua prevalenza è in aumento anche se con evidenti differenze nelle diverse aree geografiche. È infatti più frequente in Asia e in America Latina, meno frequente nel Nord America e in Europa¹. Nell'età pediatrica, la prevalenza dell'OC è inferiore all'1%, senza differenze tra soggetti di sesso maschile e femminile. In Italia il dato complessivo si attesta intorno allo 0,8% e raggiunge un picco pari all'1,34% nella fascia di età compresa tra 12 e 17 anni².

L'OC è una patologia complessa con un impatto considerevole sulla qualità di vita del bambino e della sua famiglia, e per la quale non esiste un trattamento definitivo. Tutte le diverse opzioni terapeutiche attualmente raccomandate sono infatti finalizzate solo al controllo e alla prevenzione della sintomatologia.

L'obiettivo della terapia della OCS è rappresentato dal 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-Q2oL (questionario per la qualità di vita dei pazienti con orticaria cronica) e il test di controllo dell'orticaria (*Urticaria Control Test*, UCT)³.

La terapia standard della OCS è basata sull'utilizzo di antistaminici anti H1 di seconda generazione alla dose standard, 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 orticarioidi nonostante la terapia antistaminica ottimizzata. In questi casi le linee guida italiane consigliano di implementare lo schema terapeutico con l'aggiunta dell'anticorpo monoclonale anti-IgE omalizumab, unico farmaco biologico approvato per il trattamento della OCS refrattaria a partire dai 12 anni di età. Nei pazienti con persistenza dell'orticaria (fino al 30% dei casi) nonostante la terapia con omalizumab per 6 mesi, è raccomandato il ricorso alla prescrizione di ciclosporina per via orale in aggiunta agli antistaminici anti H1 di seconda generazione, sebbene gli effetti avversi di questo farmaco sulla pressione arteriosa e sulla funzione renale impongano dei valori basali normali e un monitoraggio nel tempo (ogni 4-6 settimane)^{3,4}.

Altri pazienti, invece, non possono essere trattati in modo ottimale con tali opzioni terapeutiche a causa degli effetti collaterali dei farmaci o per la presenza di altre malattie concomitanti. Questo rende evidente la necessità di ricercare nuove terapie efficaci e sicure. Di seguito vengono riportate le terapie attualmente in fase di sviluppo per il trattamento dell'OC e vengono, altresì, indicati i possibili target terapeutici per trattamenti futuri.

FISIOPATOLOGIA

La fisiopatologia dell'OC non è ancora ben conosciuta ma l'attivazione e la degranulazione di mastociti e basofili da parte di diversi *trigger* e il successivo rilascio di istamina, proteasi, citochine e metaboliti dell'acido arachidonico (prostaglandina D₂ [PGD₂] e leucotrieni C₄, D₄ ed E) giocano un ruolo decisivo nella comparsa dei sintomi.

Sebbene anche altri tipi di cellule infiammatorie siano coinvolte nella fisiopatologia di quest'affezione, le biopsie cutanee eseguite sulle lesioni cutanee in corso di OC rivelano la presenza di infiltrati misti peri-vascolari di monociti, neutrofili, eosinofili, linfociti CD4+, e di diverse citochine (interleuchina [IL] 4, IL-5 e interferone-gamma [IFN-γ], IL-33, IL-25 e linfopoietina timica stromale [TSLP]). I mastociti rappresentano i primi effettori dell'OC e i prodotti della loro degranulazione sono determinanti nello sviluppo delle lesioni cutanee. Questi mediatori provocano infatti vasodilatazione, aumento della permeabilità vascolare e stimolazione delle terminazioni nervose sensoriali che determinano edema interstiziale con rigonfiamento della cute, arrossamento e prurito⁵.

In caso di OCS, l'attivazione e la degranulazione di mastociti e basofili è essenzialmente determinata da alterati segnali intracellulari o da fenomeni autoimmuni. Nel primo caso, la liberazione di mediatori può verificarsi per un'inappropriata attivazione di alcune molecole, quali le tirosinchinasi citoplasmatiche Syk (*Spleen Tyrosine Kinasi*) e Btk (*Bru-ton Tyrosine Kinasi*), che esercitano un ruolo chiave nella trasduzione dei segnali a valle del recettore ad alta affinità per le IgE (FcεRI); oppure, per l'inibizione dell'attività regolatoria di altre molecole, come l'en-

zima intracellulare con attività fosfatase SHIP1 (*Src homology 2 [SH2] domain-containing inositol-5-phosphatase 1*)⁶. In merito ai fenomeni autoimmuni, negli ultimi anni sono stati indentificati due possibili meccanismi: 1) l'autoimmunità di tipo 1, detta anche "auto-allergia", in cui auto-antigeni (ad es. anti tireoperossidasi, tireoglobulina, esotossine stafilococciche, IL-24) presenti prevalentemente a livello cutaneo reagiscono con autoanticorpi IgE presenti su mastociti e basofili; 2) l'autoimmunità di tipo IIb, in cui autoanticorpi di tipo IgG o IgM legano antigeni sulla superficie delle cellule target (Fig. 1). Entrambi i meccanismi causano il rilascio di mediatori vasoattivi⁷.

TERAPIE EMERGENTI PER IL TRATTAMENTO DELL'OC

Nuove opportunità terapeutiche sono attualmente in fase di studio per offrire ai pazienti con OCS alternative aggiuntive agli antistaminici e a omalizumab.

Considerato che le mastocellule sono le cellule effettrici essenziali nell'orticaria, le terapie emergenti sono principalmente rivolte a inibire gli effetti dei segnali che guidano l'attivazione di queste cellule, compresi quelli intracellulari, oppure a inattivare le stesse cellule mediante la stimolazione dei recettori inibitori. I recettori di attivazione o inibizione e le molecole di segnale obiettivo di farmaci attualmente in fase di studio o sviluppo per il trattamento della OC sono indicati nella Figura 2.

Nuovi anticorpi anti-IgE

Ligelizumab

Ligelizumab è un nuovo anticorpo monoclonale anti-IgE, di tipo IgG1κ umanizzato ricombinante, con un'alta affinità per dominio Cε3 delle IgE. Una volta legate a ligelizumab, le IgE non sono in grado di legare i recettori IgE ad alta affinità sui mastociti e sui basofili. Pertanto, l'attivazione di queste cellule bersaglio viene inibita e viene impedito il rilascio dei mediatori responsabili dei sintomi clinici. Confrontando i dati *in vitro* con omalizumab, ligelizumab ha un'affinità quasi 50 volte maggiore per le IgE umane ed è più efficace nel bloccare la degranulazione IgE-dipendente dei mastociti. I test di attivazione dei basofili e i test ELIFAB hanno rivelato che ligelizumab inibisce il legame delle IgE alle cellule effettrici senza sostituire le IgE legate al recettore⁸. In un modello murino, ligelizumab ha evidenziato anche una maggiore inibizione della produzione di IgE da parte delle cellule B rispetto a omalizumab, ma si è dimostrato meno potente nell'inibizione delle interazioni IgE:CD23⁹.

Attualmente, ligelizumab viene sviluppato esclusivamente per il trattamento della OCS. I risultati del primo RCT di fase 2b (NCT02477332) in OCS iniziato a maggio 2016 hanno dimostrato che ligelizumab è sicuro ed efficace al dosaggio di 72 mg e 240 mg¹⁰.

Nel controllo delle manifestazioni cutanee dell'OC, ligelizumab ha mostrato risultati superiori a omalizumab per quanto riguarda la valutazione dell'UAS7. I primi risultati del follow-up post-trattamen-

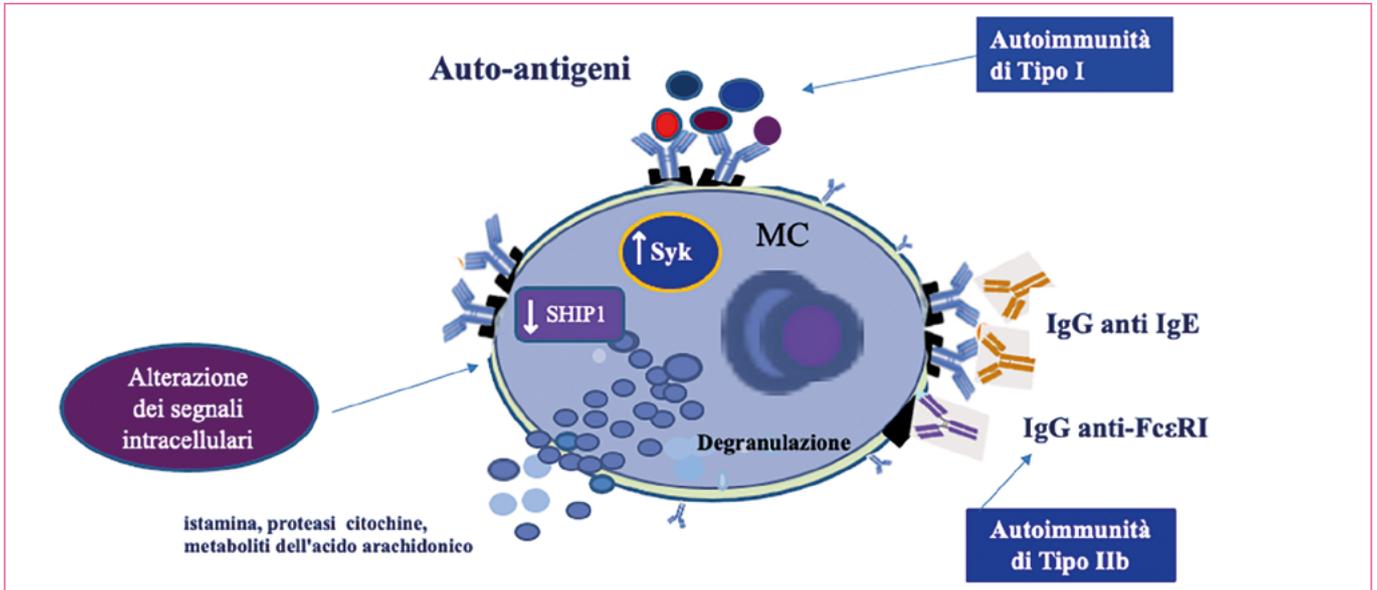


FIGURA 1. Possibili meccanismi alla base dell'orticaria cronica: difetti dei segnali intracellulari e fenomeni autoimmuni. Nel primo caso, l'inappropriata attivazione di molecole come *Spleen tirosin chinasi* (Syk) o *Bruton tirosin-kinasi* (Btk) o l'inibizione di molecole con attività regolatoria negativa, tra cui l'inositolo fosfatasi (SHIP1), promuovono la degranolazione spontanea dei mastociti. Nel secondo caso, l'attivazione dei mastociti e dei basofili è mediata da auto anticorpi IgG o IgE. Nell'autoimmunità di tipo I, autoanticorpi di classe IgE sono rivolti contro auto antigeni. Nell'autoimmunità di tipo IIb, molecole di IgG, ma anche IgM, sono dirette contro la porzione Fc delle IgE o contro FcεRI.

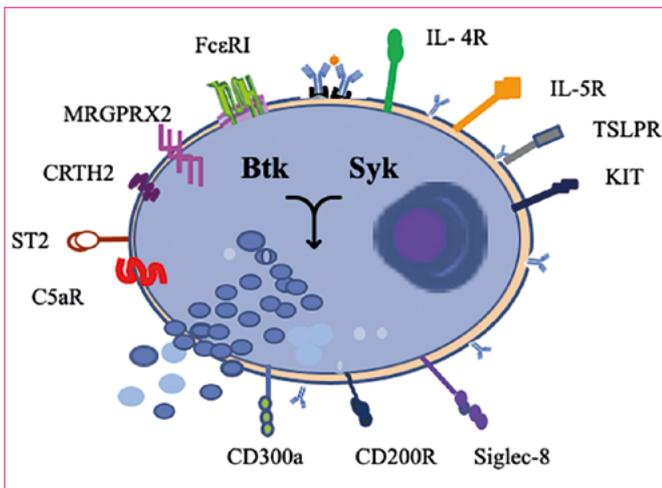


FIGURA 2. Recettori di attivazione o inibizione e molecole di segnale dei mastociti, obiettivi di farmaci attualmente in fase di studio o di possibile sviluppo per il trattamento dell'orticaria cronica.

61,1% (n = 138/226) dei pazienti ha raggiunto UAS7 ≤6. Dopo l'interruzione del trattamento, il tempo mediano di una malattia ben controllata è stato di 28,0 settimane. Questi risultati implicano un effetto di trattamento più lungo di ligelizumab rispetto a omalizumab. Inoltre, i pazienti precedentemente trattati con omalizumab hanno manifestato un aumento superiore al 40% dei tassi di risposta completa dopo 12 settimane di trattamento con 240 mg di ligelizumab, sostenuto per tutto il periodo di trattamento¹².

Non sono stati osservati decessi o eventi avversi gravi correlati a ligelizumab nei pazienti trattati. Analogamente a omalizumab, gli eventi avversi più frequenti sono stati reazioni nel sito di iniezione dopo somministrazione sottocutanea seguite da infezioni del tratto respiratorio e cefalea¹⁰. Al momento non ci sono evidenze di un aumento del tasso di infestazioni parassitarie durante la terapia con ligelizumab, tuttavia gli aspetti di sicurezza devono essere ulteriormente indagati in futuro. La valutazione dell'efficacia e della sicurezza di ligelizumab confrontata con quella di omalizumab in adolescenti e adulti con OC che rimane sintomatica nonostante i trattamenti standard è attualmente in corso in due studi in fase III (NCT03580356, NCT03580369) che hanno reclutato più di 2.000 pazienti in 48 paesi. Un ulteriore studio in fase III in adolescenti e adulti con OC (NCT04210843) sta invece valutando l'efficacia di ligelizumab a diversi dosaggi (72 mg o 120 mg): i risultati sono attesi nel 2022. Altri due studi clinici sono in corso per determinare l'efficacia e sicurezza del farmaco in adulti (NCT03907878) e adolescenti (NCT03437278).

to e il successivo studio di estensione hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza della dose da 240 mg/4 settimane per un periodo di 1 anno^{11,12}. Nello studio di estensione, ligelizumab al dosaggio di 240 mg ha ottenuto un controllo dei sintomi più prolungato rispetto allo studio principale. Alla settimana 52 nello studio di estensione, il

Quilizumab

Quilizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 che lega le IgE legate alla membrana sulle cellule B nel segmento M1, che è assente nelle IgE solubili¹³. Il meccanismo d'azione del quilizumab si basa sulla deplezione dei linfociti B produttori di IgE (IgE-switched) e delle plasmacellule.

In volontari sani e pazienti con rinite allergica o asma lieve, quilizumab ha ridotto i livelli sierici di IgE totali e specifiche per almeno 6 mesi dopo l'ultima dose¹⁴. Nell'unico trial di fase II che ha valutato quilizumab (NCT01987947) nell'OC, i punteggi settimanali di gravità del prurito (ISS) e dell'attività dell'orticaria (UAS7) hanno evidenziato risultati clinici non soddisfacenti nonostante il farmaco abbia ridotto i livelli sierici di IgE di circa il 30% in 20 settimane di trattamento. Dopo 28 settimane dalla sospensione del trattamento con quilizumab, i livelli di IgE non erano comunque tornati ai livelli basali¹⁵.

UB-221

UB-221 è un anticorpo monoclonale di terza generazione IgG1 umanizzato (clone 8D6) capace di legare il dominio Cε3 delle IgE sieriche libere/solubili e bloccare il legame di questi anticorpi al recettore ad alta affinità FcεRI espresso sulla superficie di mastociti, basofili e altre cellule infiammatorie¹⁶.

UB-221 ha dimostrato la sua capacità di neutralizzare le IgE libere/solubili con un'affinità 8 volte superiore rispetto a quella dell'anticorpo monoclonale anti-IgE attualmente in commercio. Inoltre, UB-221 ha dimostrato di essere più efficace nel down-regolare/ridurre la sintesi di IgE attraverso il legame al recettore CD23 sulla superficie delle cellule B. Uno studio farmacocinetico eseguito nelle scimmie ha dimostrato un'emivita sierica due volte più lunga di UB-221 rispetto a quella di omalizumab. UB-221 non si lega alle IgE già legate da FcεRI e, come omalizumab, neutralizza le IgE senza l'attivazione di mastociti e basofili [17].

Attualmente due studi di fase I (NCT03632291 e NCT04175704) stanno valutando i profili di sicurezza, tollerabilità, farmacocinetica e farmacodinamica di UB-221 per via endovenosa (0,2 mg/kg a 6-10 mg/kg) in pazienti con OCS non controllata da una adeguata terapia con antistaminici anti H1. Un altro studio (NCT04404023) è invece in corso su volontari sani per valutare la sicurezza, la tollerabilità e l'immunogenicità di una posologia più elevata di UB-221.

UB-221 è anche in fase di sviluppo come terapia biologica per altre allergie IgE-mediate, tra cui asma grave, rinite allergica, allergia alimentare e dermatite atopica grave.

Anticorpi anti-IL5

Benralizumab e mepolizumab

IL-5 può contribuire alla patogenesi dell'OCS sia esercitando effetti diretti sui mastociti cutanei che favorendo il reclutamento di eosinofili e basofili nei siti cutanei di sviluppo del pomfo. L'idea di utilizzare anticorpi monoclonali anti IL-5 nell'OCS nasce dalle attuali conoscenze sul ruolo esercitato dagli eosinofili nella patogenesi della malattia (la

presenza di queste cellule è stata infatti rilevata nella cute di pazienti con OCS a livello sia lesionale che non lesionale) e dall'evidenza che i pazienti con OCS che presentano infiltrati eosinofili cutanei hanno sintomi maggiori. La presenza di eosinopenia ematica rappresenta invece un marker di scarsa risposta al trattamento¹⁸. Due anticorpi monoclonali anti IL-5, benralizumab e mepolizumab, sono stati utilizzati per il trattamento dell'OCS.

Benralizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato di tipo IgG1κ, in grado di legarsi in modo selettivo alla catena α del recettore dell'interleuchina 5 (IL-5R) bloccando l'attivazione di IL-5 /IL5R e delle cellule effettrici. Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato che riconosce e blocca l'interleuchina-5 impedendone l'interazione con la catena α del suo recettore (IL-5Rα) e riduce la produzione e la sopravvivenza degli eosinofili.

Due diversi studi sono attualmente in corso per valutare l'efficacia di benralizumab e mepolizumab in pazienti adulti con OCS. In uno studio, benralizumab è stato somministrato a pazienti non rispondenti alla terapia con antistaminici una volta al mese per tre mesi (NCT03183024). In un altro studio di fase I (NCT03494881), 20 pazienti di età superiore a 18 anni affetti da OCS sono stati trattati con 200 mg di mepolizumab per via sottocutanea al tempo 0 e dopo 2, 4, 6 e 8 settimane per un totale di 5 dosi. I risultati di entrambi gli studi sono attesi nel 2022.

Dupilumab

Le IL-4 e IL-13 sono due citochine che contribuiscono alla risposta immunitaria di tipo 2 attraverso i loro effetti sulla differenziazione delle cellule T. I livelli di IL-4 e/o IL-13 sono elevati nel siero di pazienti con OCS¹⁹, e, di conseguenza, l'inibizione di queste citochine può essere utile per il trattamento di questi pazienti²⁰. Dupilumab, un anticorpo monoclonale che inibisce il segnale di IL-4 e IL-13 attraverso il blocco della subunità alfa del loro recettore, è attualmente oggetto di uno studio in fase III (NCT04180488) per il trattamento dell'OCS in pazienti che rimangono sintomatici nonostante l'uso di antistaminici anti H1 e che non tollerano o rispondono in modo incompleto a omalizumab (CUPID Study). Lo studio multicentrico, randomizzato in doppio cieco contro placebo ha arruolato 234 pazienti di età compresa tra 6 e 80 anni. L'endpoint primario è rappresentato dalla riduzione dello score UAS7 dopo 24 settimane di trattamento. I risultati sono attesi nei primi mesi del 2022.

Anti-CRTH2

CRTH2

CRTH2 (*Chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells*) è il recettore per la prostaglandina D2 (PGD2) espresso su eosinofili, basofili e cellule linfoidi innate di tipo 2. Gli effetti cellulari dell'attivazione mediante la PGD2 di CRTH2 includono l'attivazione e la chemiotassi di basofili ed eosinofili, la produzione di citochine da parte delle cellule Th2 e cellule linfoidi innate del gruppo 2 (ILC2s), rilascio di proteina cationica eosinofila (ECP) da parte degli eosinofili e aumento del rilascio di istamina indotto da allergeni da parte dei basofili.

Oliver et al. hanno evidenziato una ridotta espressione di CRTH2 su basofili ed eosinofili in pazienti con OCS e ipotizzato che questa condizione fosse secondaria agli effetti *in vivo* della PGD₂²¹. Questo risultato ha recentemente accresciuto l'interesse verso l'uso di antagonisti di CRTH2 quali possibili terapie nella gestione dell'esofagite eosinofila, dell'asma e della rinite allergica²².

AZD1981

AZD1981 è un potente e selettivo antagonista orale del recettore CRTH2. La sua efficacia è stata recentemente valutata in uno studio di fase II condotto in pazienti con OCS di età compresa tra 18 e 65 anni non responsivi alla terapia antistaminica. Dopo 2 settimane di *run-in* con placebo, 4 settimane di terapia in doppio cieco con AZD1981 (al dosaggio di 40 mg per 2 volte/die) o placebo, seguite da 2 settimane di *wash-out* del placebo, i risultati evidenziavano che i punteggi dello score UAS7 diminuivano durante la fase di trattamento per entrambi i gruppi ed erano significativamente ridotti nel gruppo in trattamento con AZD1981. Il trattamento con AZD1981 si associava a un aumento degli eosinofili circolanti e modificava significativamente il cambiamento di forma degli eosinofili mediato da PGD₂²³.

Ulteriori studi sono comunque necessari per valutare ulteriormente la durata e il dosaggio ottimale del trattamento.

Inibitori delle tirosin-chinasi

Le tirosin-chinasi sono proteine che catalizzano la fosforilazione di altre proteine trasferendo un gruppo fosfato dall'ATP ad amminoacidi specifici (tirosina) della proteina da fosforilare. In molte funzioni cellulari agiscono come un interruttore capace di attivare o disattivare, tramite il processo di fosforilazione, la funzione biologica della proteina bersaglio. Le tirosin-chinasi possono essere recettoriali o non recettoriali (citoplasmatiche). Le tirosin-chinasi giocano un ruolo chiave nel processo di trasduzione dei segnali e delle risposte a valle del recettore FcεRI in diversi tipi di cellule, linfociti B, mastociti e macrofagi²⁴. In particolare, la Bruton tirosin-chinasi (Btk) è una tirosin-chinasi non recettoriale essenziale per l'attivazione dei mastociti mediata da FcεRI.

Fenebrutinib (GDC-0853) è un potente e selettivo inibitore di questa tirosin-chinasi e attualmente è in fase di test in uno studio multicentrico in fase II condotto su 134 pazienti adulti con OCS che non rispondono alla terapia con antistaminici (NCT03137069). Fenebrutinib è stato somministrato per via orale a dosaggi diversi (50, 150 and 200 mg) due volte/die per 56 giorni. I risultati non sono ancora noti²⁴. L'efficacia e la sicurezza di un altro inibitore di Btk, LOU064, (remibrutinib) è al momento in fase di valutazione in due studi *dose finding* multicentrici di fase IIb (NCT03926611 e NCT04109313) in pazienti adulti con OCS resistente agli antistaminici. Nel primo studio, LOU064 è stato somministrato a 311 pazienti affetti da OCS per via orale sia ad alto dosaggio che a dosaggio basso e medio, per due volte/die per 85 giorni. Nel secondo studio, condotto su 195 pazienti adulti, LOU064 è stato invece somministrato due volte/die per 52 settimane. I risultati sono attesi per la fine del 2022.

La *Spleen tirosin-chinasi* (Syk) è una protein-chinasi intracellulare

coinvolta nella trasduzione del segnale a valle del recettore Fc²⁴RI di mastocellule e basofili che agisce come promotore del rilascio di istamina e della sintesi di citochine, leucotrieni e PG. Diversamente da SHIP1, che esercita azione inibitoria, Syk ha attività fosfataseca (Fig. 1)²⁵. L'inibizione farmacologica di questa chinasi potrebbe essere di beneficio nel trattamento OCS²⁶.

In un recente studio, un nuovo inibitore di Syk (GSK2646264), somministrato localmente o direttamente nel derma, ha bloccato il rilascio di istamina da mastociti cutanei *in situ*²⁷. GSK2646264, in una formulazione topica in crema, è in fase di valutazione in uno studio randomizzato in doppio cieco finalizzato a verificare la sicurezza, la tollerabilità, la farmacodinamica e la farmacocinetica della molecola in controlli sani e in pazienti con OCS (NCT02424799). Questo studio è stato già completato, ma i risultati non sono ancora stati pubblicati.

Anti Siglec-8

Siglec-8 è un recettore inibitorio espresso selettivamente su eosinofili e mastociti umani che appartiene alla famiglia delle SIGLECS (*Lectine Immunoglobuline-Like* leganti l'acido Sialico). Rappresenta un nuovo target per il trattamento delle malattie eosinofile gastrointestinali, della congiuntivite allergica grave, della mastocitosi e dell'OCS²⁸.

Antolimab (AK002), recentemente rinominato lirentelimab, è un nuovo anticorpo monoclonale IgG1 umanizzato contro Siglec-8 che inibisce l'attività delle mastocellule e riduce gli eosinofili.

Un recente studio di fase IIa (NCT03436797) ha valutato l'efficacia e la sicurezza di AK002, somministrato per via endovenosa fino a 3 mg/kg mensilmente per 6 mesi, in 13 pazienti con OCS refrattaria agli antistaminici e in 11 pazienti con OCS refrattaria agli antistaminici e resistente a omalizumab. Nel primo gruppo, dopo 22 settimane di trattamento, il punteggio dello score UAS-7 è diminuito del 75% rispetto a quello basale, mentre nel secondo gruppo il trattamento ha dimostrato benefici solo per alcuni pazienti (6 su 11) e il punteggio medio UAS-7 è diminuito del 50%.

FUTURE DIREZIONI

Negli ultimi anni, la rapida espansione delle conoscenze sulla biologia dei mastociti ha permesso di identificare nuovi possibili obiettivi per future terapie per l'OCS, tra questi:

- *MRGPRX2 (Mas-related G proteincoupled receptor X2)*: è un recettore presente sui mastociti che, se attivato da alcuni fattori (sostanza P, proteina basica maggiore, perossidasi eosinofila), può indurre il rilascio di istamina dai mastociti cutanei. In pazienti con OCS grave, MRGPRX2 è sovra-espresso nei mastociti cutanei e anche la concentrazione sierica di sostanza P risulta aumentata^{29,30};
- *recettore H4 dell'istamina*: presente sui mastociti, eosinofili, basofili e nelle terminazioni nervose sensoriali, è coinvolto nell'infiammazione indotta dall'istamina e nel prurito³¹;
- *recettori inibitori delle mastocellule*: oltre a Siglec-8, i mastociti esprimono altri recettori inibitori inclusi CD200R1, CD300a e FcγRIIb³²;

- *IL-33, IL-25, e TSLP*: citochine derivate dalle cellule epiteliali che avviano l'infiammazione di tipo 2, sono coinvolte nella patogenesi dell'OC³³;
- *Stem Cell Factor*: una citochina prodotta da fibroblasti e cellule endoteliali che si lega al recettore dei mastociti c-KIT(CD117). SCF è il maggiore driver della differenziazione, attivazione, migrazione, proliferazione dei mastociti e la sua neutralizzazione con anti-SCF potrebbe inibire l'attivazione dei mastociti³⁴.

CONCLUSIONI

L'OC è una patologia complessa, talvolta anche grave e scarsamente controllata, con impatto considerevole sulla qualità della vita del paziente e della famiglia e per la quale non esiste un trattamento definitivo.

Antistaminici, omalizumab e ciclosporina sono i farmaci attualmente autorizzati per la terapia della malattia ma ulteriori terapie addizionali appaiono comunque necessarie. In questa prospettiva, negli ultimi anni sono stati fatti progressi significativi e diversi farmaci biologici, quali dupilumab, mepolizumab, benralizumab, ligelizumab, quilizumab e UB-221, sono già in fase sperimentazione clinica. Altre molecole, quali l'antagonista di CRTH2, anticorpo monoclonale verso Siglec-8 (AK002 -lirentelimab), gli inibitori di Btk (fenebrutinib e Lou064) e di Syk sono attualmente in fase di sviluppo.

Nuovi farmaci potrebbero essere realizzati in futuro utilizzando come obiettivi i recettori e i mediatori recentemente identificati nei mastociti (MRGPRX2, H4R, C5a, IL-33, IL-25, LTS, e SCFSCF) al fine di prevenire e controllare i sintomi dell'orticaria e, soprattutto, per modificare la storia naturale della malattia. Ulteriori evidenze saranno comunque necessarie per estendere i nuovi farmaci anche alla popolazione in età pediatrica.

Bibliografia

- 1 Fricke J, Ávila G, Keller T, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: systematic review with meta-analysis. *Allergy* 2020;75:423-432.
- 2 Balp MM, Weller K, Carboni V, et al. Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:630-636.
- 3 Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018;73:1393-1414.
- 4 Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr* 2019;45:101.
- 5 Kay AB, Clark P, Maurer M, et al. Elevations in T-helper-2-initiating cytokines (interleukin-33, interleukin-25 and thymic stromal lymphopoietin) in lesional skin from chronic spontaneous ("idiopathic") urticaria. *Br J Dermatol* 2015;172:1294-302.
- 6 Johal KJ, Saini SS. Current and emerging treatments for chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;125:380-387.
- 7 Bracken SJ, Abraham S, MacLeod AS. Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria. *Front Immunol* 2019;10:627.
- 8 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;44:1371-1385.
- 9 Gasser P, Tarchevskaya SS, Guntern P, et al. The mechanistic and functional profile of the therapeutic anti-IgE antibody ligelizumab differs from omalizumab. *Nat Commun* 2020;11:165.
- 10 Maurer M, Giménez-Arnau AM, Sussman G, et al. Ligelizumab for chronic spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2019;381:1321-1332.
- 11 Bernstein JA, Baker D, Maurer M, et al. Ligelizumab achieves sustained control of chronic spontaneous urticaria symptoms of hives, itch and angioedema: 1-year treatment results. *Allergy* 2019;74(S106):21.
- 12 Soong W, Metz M, Bernstein JA, et al. Long-term treatment with ligelizumab achieves prolonged symptom control in patients with chronic spontaneous urticaria during the post-treatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:AB341.
- 13 Brightbill HD, Lin YL, Lin Z, et al. Quilizumab is an afucosylated humanized anti-M1 prime therapeutic antibody. *Clin Anti-Inflam Anti-Allergy Drugs* 2014;1:24-31.
- 14 Scheerens H, Putnam W, Zheng Y, et al. Treatment with MEMP1972A, an anti-M1 prime monoclonal antibody, reduced serum IgE in healthy volunteers and patients with allergic rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:A6791.
- 15 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;138:1730-1732.
- 16 Shiung YY, Chiang CY, Chen JB, et al. An anti-IgE monoclonal antibody that binds to IgE on CD23 but not on high-affinity IgE.Fc receptors. *Immunobiology* 2012;217:676-83.
- 17 Wedi B, Traidl S. Anti-IgE for the Treatment of chronic urticaria. *Immunotargets Ther* 2021;10:27-45.
- 18 Kay AB, Ying S, Ardelean E, et al. Elevations in vascular markers and eosinophils in chronic spontaneous urticarial weals with low-level persistence in uninvolved skin. *Br J Dermatol* 2014;171:505-511.
- 19 Caproni M, Cardinali C, Giomi B, et al. Serological detection of eotaxin, IL-4, IL-13, IFN-gamma, MIP-1alpha, TARC and IP-10 in chronic autoimmune urticaria and chronic idiopathic urticaria. *J Dermatol Sci* 2004;36:57-9.
- 20 Lee JK, Simpson RS. Dupilumab as a novel therapy for difficult to treat chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1659-1661.e1.
- 21 Oliver ET, Sterba PM, Devine K, et al. Altered expression of chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on T(H)2 cells on blood basophils and eosinophils in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:304-306.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.06.004>
- 22 Marone G, Galdiero MR, Pecoraro A, et al. Prostaglandin D₂ receptor antagonists in allergic disorders: safety, efficacy, and future perspectives. *Expert Opin Investig Drugs* 2019;28:73-84. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1555237>
- 23 Oliver ET, Chichester K, Devine K, et al. Effects of an oral CRTh2 antagonist (AZD1981) on eosinophil activity and symptoms in chronic spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2019;179:21-30.
- 24 Crawford JJ, Johnson AR, Misner DL, et al. Discovery of GDC-0853: a potent, selective, and noncovalent Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Early Clinical Development. *J Med Chem* 2018;61:2227-2245.

- ²⁵ Saini SS, Paterniti M, Vasagar K, et al. Cultured peripheral blood mast cells from chronic idiopathic urticaria patients spontaneously degranulate upon IgE sensitization: Relationship to expression of Syk and SHIP-2. *Clin Immunol* 2009;132:342-348.
- ²⁶ Geahlen RL. Getting Syk: spleen tyrosine kinase as a therapeutic target. *Trends Pharmacol Sci* 2014;35:414-422.
- ²⁷ Barker MD, Liddle J, Atkinson FL, et al. Discovery of potent and selective Spleen Tyrosine Kinase inhibitors for the topical treatment of inflammatory skin disease. *Bioorg Med Chem Lett* 2018;28:3458-3462.
- ²⁸ Kiwamoto T, Kawasaki N, Paulson JC, et al. Siglec-8 as a drugable target to treat eosinophil and mast cell-associated conditions. *Pharmacol Ther* 2012;135:327-336.
- ²⁹ Vena GA, Cassano N, Di Leo E, et al. Focus on the role of substance P in chronic urticaria. *Clin Mol Allergy* 2018;16:24.
- ³⁰ Metz M, Krull C, Hawro T, et al. Substance P is upregulated in the serum of patients with chronic spontaneous urticaria. *J Invest Dermatol* 2014;134:2833-2836.
- ³¹ Thurmond RL. The histamine H4 receptor: from orphan to the clinic. *Front Pharmacol* 2015;6:65.
- ³² Karra L, Levi-Schaffer F. Down-regulation of mast cell responses through ITIM containing inhibitory receptors. *Adv Exp Med Biol* 2011;716:143-159.
- ³³ Johal KJ, Saini SS. Current and emerging treatments for chronic spontaneous urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;125:380-387.
- ³⁴ Okayama Y, Kawakami T. Development, migration, and survival of mast cells. *Immunol Res* 2006;34:97-115.

Approccio pratico alle immunodeficienze primitive

A cura della Commissione Aspetti Regolatori dei Percorsi Assistenziali in Immuno-Allergologia Pediatrica della SIAIP

Claudio Pignata¹, Sara Lovaste², Silvia Ricci³, Michele Fiore⁴,
Falvio Civitelli⁵, Grazia Fenu⁶, Marco Maria Mariani⁷, Paolo Rosso⁸,
Fabio Cardinale^{9*}, Roberto Bernardini¹⁰ (coordinatore)

¹ Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali - Sezione Pediatria, Università "Federico II" di Napoli; ² SC Pediatria, AOU Ospedale Maggiore della Carità, Università del Piemonte Orientale; ³ SOC Clinica Pediatrica - Immunologia Pediatrica, AOU A. Meyer, Firenze; 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 Dipartimento di Pediatria, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari; ¹⁰ SOC Pediatria e Neonatologia, Ospedale San Giuseppe, Empoli (FI)

ABSTRACT

Le immunodeficienze primitive (IDP) rappresentano un settore della Pediatria in cui, grazie all'avanzamento delle tecnologie di genetica e immunologia molecolare, vi è stata una sorprendente evoluzione delle conoscenze nelle ultime due decadi. L'identificazione e il trattamento precoce di queste patologie consentono di migliorare sia la qualità che la durata della vita dei piccoli pazienti. Tuttavia, la diagnosi di IDP rimane ancora molto complessa soprattutto per operatori non esperti o che non abbiano accesso a una rete diagnostica integrata. Lo scopo di questo lavoro è quello di aumentare la diffusione delle conoscenze in quest'ambito, al fine di favorire la diagnosi precoce e l'invio tempestivo al centro di riferimento.

PAROLE CHIAVE: immunodeficienze primitive, campanelli d'allarme, approccio pratico

Le immunodeficienze primitive (IDP) rappresentano un gruppo eterogeneo di malattie, per lo più monogeniche, caratterizzate da difetti di sviluppo e/o funzione del sistema immunitario. In poco più di venti anni, grazie all'avanzamento delle tecnologie di genetica e immunologia molecolare, il numero di tali malattie è passato dalle dieci note negli anni '80 ai 416 difetti congeniti a oggi descritti^{1,2}. Sebbene le IDP vengano considerate patologie rare, grazie al sempre più comune utilizzo della *Next Generation Sequencing* (NGS) e dei test di screening neonatali, a oggi possiamo stimare una prevalenza collettiva di circa 1/1.000-1/5.000³⁻⁵.

Gli scenari clinici di presentazione sono oggi più eterogenei rispetto a quanto noto in passato con quadri di presentazione che comprendono: infezioni, allergie, autoimmunità e autoinfiammazione^{1,2}.

Nonostante il cospicuo 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. L'obiettivo del lavoro svolto dalla commissione "Aspetti Regolatori dei Percorsi Assistenziali in Immuno-Allergologia Pediatrica" è quello di fornire a un'ampia platea di operatori del settore informazioni utili nell'approccio alla diagnosi di queste malattie rare e complesse, ponendo particolare attenzione ai "nuovi" campanelli di allarme delle varie forme di IDP.

* Coordinatore Commissione Immunologia

Documenti dalle nostre Commissioni Review

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 Immuno-Allergologia Pediatrica della SIAIP, a cura della. Pignata C, Lovaste S, Ricci S, et al. Approccio pratico alle immunodeficienze primitive. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(03):10-16. <https://10.53151/2531-3916-2>

© 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>

QUANDO SOSPETTARE UN'IDP?

Immunodeficienze classiche: segni di presentazione e campanelli di allarme

Gli esperti di immunologia pediatrica amano ripetere sempre che: *“il primo passo per la diagnosi di una delle tante forme di IDP è considerare la possibilità che il paziente possa esserne affetto”*. Come in ogni altro processo diagnostico, la storia clinica, i segni obiettivi e gli esami di laboratorio di I livello dovrebbero allertare e orientare l'operatore sulla possibile diagnosi di IDP nel bambino e nell'adulto.

Tuttavia, a oggi la conoscenza di tutte le varie forme di IDP da parte degli operatori sanitari che operano nelle diverse realtà sanitarie è piuttosto limitata in quanto sono, come accennato precedentemente, patologie rare e complesse. Gli immunologi che si interessano di IDP hanno da sempre sottolineato l'importanza di definire in maniera puntuale i campanelli di allarme e i segni di presentazione delle diverse forme in modo tale da coglierne precocemente l'esordio. È proprio in quest'ambito che l'ampliamento delle conoscenze sulle immunodeficienze congenite ha determinato sul piano applicativo le più sostanziali modifiche di comportamento. Infatti, di recente, è stato necessario modificare alcuni dei “dogmi” che nel passato hanno aiutato i pediatri a identificare i pazienti con sospetta IDP, quali la suscettibilità non selettiva a contrarre infezioni o l'esordio sempre molto precoce delle forme gravi. Fino a pochi anni orsono, solo per fare un esempio, si riteneva che un sistema immune non in grado di rispondere ad antigeni *non self*, quindi agli agenti infettivi di qualsivoglia natura, non potesse essere parimenti in grado di rispondere con vigore ad antigeni *self*, condizione che determina quadri di grave autoimmunità che – invece – oggi sappiamo possono essere il quadro di presentazione di una IDP.

La presenza di polmoniti ricorrenti associata a bronchiectasie, il coinvolgimento contemporaneo di differenti organi, il ripetersi in sedi diverse di infezioni, la comparsa di lesioni croniche come la poliposi dei seni paranasali, la scarsa risposta ai comuni trattamenti e la familiarità per problemi analoghi rappresentano dei comuni campanelli di allarme per il sospetto di IDP, e in particolare per i difetti dell'immunità umorale. Va tuttavia sottolineato che la maggior parte dei pazienti che presentano infezioni respiratorie ricorrenti non ha una IDP. I bambini affetti da IDP possono inoltre presentare anche sintomi di altre malattie associate tali da “mascherare”, talora, quelli della sottostante immunodeficienza, quali i disordini autoimmuni. Le manifestazioni autoimmuni, peraltro, sono di frequente riscontro in pazienti con deficit selettivo di IgA, con immunodeficienza comune variabile o nei difetti del complemento.

La gravità dell'infezione o l'isolamento di germi inusuali, quale ad esempio lo *Pneumocystis jirovecii*, sono un altro tra i tradizionali “campanelli di allarme” che devono far sospettare un'immunodeficienza.

La diarrea cronica e il malassorbimento fino alla vera e propria malnutrizione sono sintomi tipici del lattante o del bambino nei primi 2 anni

con immunodeficienza. A volte la causa dei sintomi è un'infezione (da *Giardia lamblia*, rotavirus o *Cryptosporidium*), ma non è raro riscontrare dei quadri di enteropatia tipo enterite di Crohn e *sprue-like*.

Per quanto concerne le manifestazioni tipiche di esordio delle IDP più comuni, la Società Europea delle Immunodeficienze (ESID) ha descritto 10 condizioni che possono fare sospettare la presenza di una immunodeficienza primitiva, rappresentate dai cosiddetti “10 campanelli d'allarme” di seguito elencati:

1. otto o più infezioni nel corso di un anno;
2. due o più gravi infezioni sinusali nel corso di un anno;
3. due o più mesi di cure antibiotiche effettuate con scarso effetto;
4. due o più polmoniti nel corso di un anno;
5. il bambino non aumenta di peso o non cresce correttamente;
6. accessi ricorrenti nel derma o negli organi;
7. afte persistenti nella bocca o in altre parti del corpo dopo il primo anno di età;
8. necessità di ricevere gli antibiotici per via endovenosa per eliminare le infezioni;
9. due o più infezioni profonde come: meningite, osteomielite, cellulite (infezione del tessuto sottocutaneo), sepsi;
10. presenza nella stessa famiglia di casi di immunodeficienza primitiva.

Immunodeficienze atipiche: nuovi campanelli di allarme

Come precedentemente sottolineato i segni tipici di presentazione delle IDP, seppur ancora validi, potrebbero non essere più sufficienti per sospettare tutto il caleidoscopio delle IDP. Il progredire delle conoscenze sul sistema immunitario e il suo funzionamento stanno progressivamente modificando l'approccio dei clinici ai pazienti con sospetta IDP.

Brevemente elenchiamo quelle che sono le manifestazioni atipiche di immunodeficienza che, tuttavia, possono a volte rappresentare il primo segno di malattia:

- **manifestazioni autoimmuni e/o autoinfiammatorie:** sono da considerarsi un importante campanello di allarme per la diagnosi di IDP⁶. La recente letteratura evidenzia come quasi un quarto dei pazienti affetti da IDP presenti nel corso della vita una manifestazione autoimmune. La deficienza del sistema immunitario nelle IDP si manifesta nella perdita di tolleranza da parte del sistema immunitario nei confronti di ciò che è *self*, spiegando il paradosso per il quale immunodeficienza e autoimmunità possono rappresentare un *unicum* clinico⁷. Le manifestazioni cliniche autoimmunitarie/autoinfiammatorie più frequentemente associate alle IDP sono rappresentate da citopenie autoimmuni, artriti idiopatiche, celiachia, malattia infiammatoria cronica intestinale, tireopatia autoimmune e forme cutanee come psoriasi o vitiligine. Esistono forme genetiche di IDP in cui l'autoimmunità caratterizza in modo più rilevante il fenotipo clinico. Bisogna però ricordare che alcune manifestazioni autoimmuni possono riscontrarsi in qualunque tipo di immunodeficienza². Per tali motivi, in qualunque caso di malattia autoimmune/autoinfiammatoria, in particolar modo se

coinvolgente più organi e apparati, con decorso caratterizzato da recidive o definibile come atipico, è consigliabile effettuare uno screening immunologico^{7,8}. In particolare, è raccomandabile eseguire test di I livello per IDP, prima che la terapia specifica possa "inquinare" il quadro clinico e laboratoristico e pertanto nascondere la reale diagnosi (ad es. uso delle immunoglobuline nella porpora trombocitopenica idiopatica);

- **immunodeficienze sindromiche:** sono patologie in cui il soggetto presenta difetti legati al mal funzionamento del sistema immunitario associati a malformazioni multisistemiche (dismorfismi faciali, cardiopatie congenite, disordini neurologici, displasie ossee, bassa statura patologica)⁹. Queste forme sono di difficile identificazione ma la loro conoscenza è migliorata negli ultimi anni. In particolare, riteniamo utile che il pediatra che ha in cura un bambino sindromico con cromosomopatia nota (ad es. sindrome di Jacobsen, sindrome di Down) o anche senza difetto genetico noto possa sospettare la coesistenza con un'immunodeficienza per iniziare il percorso diagnostico terapeutico più appropriato¹⁰. Spesso sono soggetti che hanno già altre motivazioni per ammalarsi frequentemente (ad es. disordini della deglutizione, compromissione muscolare, cardiopatie), tuttavia identificare un immunodeficit in questi pazienti può comunque fornire l'indicazione a terapie specifiche (ad es. terapia sostitutiva con immunoglobuline) che possono ridurre le ospedalizzazioni che rappresentano per questi pazienti la perdita di un fragile equilibrio e un rischio aumentato per infezioni nosocomiali;
- **sviluppo di neoplasie:** l'"immunodisregolazione" alla base delle IDP comporta un'alterazione di quelli che sono i fisiologici meccanismi di controllo del sistema immunitario sulla replicazione cellulare (ad es. errori di riparazione del DNA, difetto di apoptosi), alterata funzione dei meccanismi cellulari (ad es. cellule *natural killer*), un alterato contesto citochinico causato da uno stimolo antigenico cronico (infezioni persistenti, recidivanti, croniche) che possono spiegare la maggiore predisposizione che il soggetto affetto da IDP ha nello sviluppare forme di replicazione cellulare incontrollata¹¹. Circa un quarto di pazienti con immunodeficienza presentano nella vita lo sviluppo di una forma tumorale¹¹. I tumori che più frequentemente possono associarsi a una IDP sono i linfomi Hodgkin e non Hodgkin, tumori cutanei, carcinomi gastro-intestinali, tumori della tiroide e del timo. In particolare, il rischio di presentare un linfoma in un paziente con IDP è circa 9 volte più alto rispetto a un soggetto sano¹². Ne deriva che un paziente pediatrico che presenta in particolare alcune forme tumorali dovrebbe essere sottoposto a una valutazione immunologica specialistica;
- **suscettibilità selettiva nei confronti di un tipo di infezione:** sappiamo che i soggetti affetti da immunodeficienza solitamente sono suscettibili nei confronti di infezioni causate da germi opportunisti e per lo più a carico di diversi organi e apparati. Tuttavia, negli ultimi 10-15 anni sono stati studiati e definiti nuovi difetti immunologici caratterizzati dalla suscettibilità selettiva nei confronti di alcuni patogeni per cui anche i bambini che hanno pre-

sentato infezioni causate sempre dallo stesso microrganismo (per esempio da micobatteri non tubercolari, o da piogeni, o infezioni micotiche) o anche una sola infezione ma invasiva (ovvero quando il germe invade una sede sterile come per esempio liquor cefalorachidiano, sangue, liquido pleurico) devono essere sottoposti a uno screening immunologico specifico. Alcuni esempi sono le candidosi muco-cutanee croniche (CMC), la presenza disseminata di verruche e molluschi, le micobatteriosi atipiche disseminate, le infezioni virali o fungine invasive¹³.

- **segni cutanei o degli annessi:** la cute e i suoi annessi possono spesso presentare i primi segni visibili e tangibili associati a quadri più complessi di IDP. La displasia ectodermica, per esempio, può sottendere forme genetiche rare di anomalie cutanee estremamente severe, che talora si associano a IDP. Anche l'albinismo, la dermatite eczematosa diffusa atipica, la presenza di granuloma epitelioido, la presenza di teleangectasia, le alterazioni disontogenetiche degli annessi cutanei sono solo alcune delle manifestazioni cutanee che possono allertare il pediatra⁹.

PERCORSI DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALI

La definizione di percorsi assistenziali, basati sulle evidenze scientifiche, è un obiettivo fondamentale del management clinico con la finalità di fornire una risposta globale alle esigenze del paziente affetto da malattia complessa.

L'elaborazione di linee guida e di percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali (PDTA) per la diagnosi e la terapia dei deficit primitivi dell'immunità rientra nel quadro di un disegno operativo che investe le "malattie orfane" teso a individuare un approccio ottimale e omogeneo alla diagnosi e alla terapia dei pazienti. Mentre le linee guida hanno l'obiettivo di fornire principi generali per fornire le migliori cure, i PDTA devono tener conto del contesto in cui le cure vengono erogate e costituiscono un valido strumento di continuo miglioramento delle prestazioni mediante l'analisi puntuale delle carenze in quel dato percorso.

L'applicazione di criteri diagnostici e la proposta di un iter diagnostico comune (si auspica per tutto il territorio), congruente con quanto indicato dalle società scientifiche nazionali, consentono un miglioramento degli standard di assistenza. Il progetto, pertanto, si propone di favorire la nascita di una rete assistenziale integrata che coinvolga i pediatri di libera scelta, i punti nascita, i pediatri ospedalieri e i centri di III livello e in cui la cooperazione possa realizzarsi attraverso la messa a punto di percorsi diagnostici, la formazione continua degli operatori sanitari e l'osservatorio epidemiologico (nuovi casi e complicanze). L'obiettivo è quello di:

- fornire gli strumenti atti a sospettare, nel più breve tempo possibile, il maggior numero di casi di IDP;
- definire i criteri per il sospetto diagnostico;
- definire gli elementi per una corretta interpretazione delle indagini di I livello.

Un primo approccio per una diagnosi tempestiva

Qui di seguito verranno esaminati alcuni elementi clinici utili per il riconoscimento precoce del caso sospetto, con la finalità di intraprendere al più presto il percorso ideale di concerto con i centri specializzati. Inoltre si cercherà di far emergere le criticità delle realtà territoriali delle Regioni e di dare un aiuto all'individuazione di soluzioni gestibili nelle varie realtà loco-regionali.

Negli ultimi 5 anni il numero di difetti immunologici congeniti noti è quasi raddoppiato. In Tabella I è mostrato il raggruppamento in 10 grandi famiglie.

In età pediatrica le infezioni respiratorie ricorrenti (IRR) sono la più comune presentazione di esordio delle IDP (soprattutto dei deficit dell'immunità umorale). D'altra parte le IRR rappresentano il quadro clinico più frequente in epoca pre-scolare. Varie sono state le proposte per inquadrare le IRR ma dal punto di vista pratico (quindi del Pediatra di famiglia o del Pediatra ospedaliero) la numerosità¹⁴ rappresenta ragionevolmente un buon criterio per l'inquadramento, come pure la non gravità dell'infezione, la sua localizzazione prevalentemente alta. Quali sono le caratteristiche delle ENT (*Ear, Nose and Throat*) che devono indirizzare verso un approfondimento diagnostico nelle IRR? Le caratteristiche cliniche delle infezioni, suggestive di un difetto del sistema immunitario, possono essere riassunte in un acronimo SPUR (*Severe infection, Persistent infection and failure of expected recovery, Unusual organisms, Recurrent infection*). Le SPUR devono allertare il Pediatra, perché esistono alcune forme di immunodeficienza atipiche sempre più conosciute e frequenti nella pratica clinica di tutti i giorni. Vediamo nel dettaglio quali sono, dunque, i principali segni e sintomi che possono essere suggestivi per un'immunodeficienza, e quali esami diagnostici possono essere richiesti come primo screening immunologico.

TABELLA I. Errori congeniti dell'immunità – Classificazione IUIS 2019 (modificata)^{1,2}.

| |
|---|
| Immunodeficienze combinate a carico dell'immunità umorale e cellulare (SCID-CID) |
| Immunodeficienze combinate associate a manifestazioni sindromiche |
| Deficit prevalentemente anticorpale |
| Malattie da disregolazione immunologica (HLH e suscettibilità a EBV, associato a forme di autoimmunità) |
| Difetti congeniti dei fagociti (numero e/o funzione) |
| Difetti nell'immunità intrinseca e innata |
| Malattie autoinfiammatorie |
| Deficit del complemento |
| Disordini da insufficienza midollare |
| Fenocopie di IDP (mutazioni somatiche, associate alla presenza di autoanticorpi) |

Segni e sintomi clinici di sospetto per IDP

A. Criteri orientativi per IDP tipiche

La presenza di segni e sintomi clinici può far nascere il sospetto di immunodeficienza primitiva. Elenchiamo qui di seguito i principali criteri clinici che possono orientare il pediatra nella diagnosi di immunodeficienza.

- Suggestivi per immunodeficienze a carico dell'immunità umorale e cellulare (suggestivi di un difetto che coinvolge i linfociti T):*
 - aspetto distrofico;
 - eritrodermia cutanea;
 - eczema cutaneo;
 - difetto di crescita statura-ponderale;
 - decorso particolarmente grave di una infezione virale usualmente lieve (CMV; Parainfluenza, EBV, adenovirus, influenza virus, VRS);
 - polmonite da *Pneumocystis jirovecii*;
 - candidosi recidivante localizzata su cute e mucose;
 - diarrea cronica intrattabile;
 - infezioni con assenza di linfadenopatia;
 - reazioni ai vaccini vivi attenuati.
- Suggestivi per "deficit prevalentemente anticorpali" (suggestivi di un difetto dei linfociti B):*
 - infezioni sinu-polmonari (polmoniti, sinusite, otite media);
 - sepsi o meningite;
 - diarrea protratta e/o intrattabile;
 - inoltre, possiamo riscontrare maggiore suscettibilità per manifestazioni allergiche (deficit assoluto di IgA) o condizioni autoimmuni come patologie reumatologiche, citopenia autoimmuni (Immunodeficienza comune variabile), endocrinopatie.
- Suggestivi di un "difetto congenito dei fagociti":*
 - infezioni prevalentemente cutanee (ascessi, cellulite);
 - linfadenopatia;
 - ascessi epatici;
 - ulcere, ascessi a carico della mucosa orale;
 - aftosi orale (neutropenia ciclica);
 - malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) a esordio precoce (CGD);
 - caduta ritardata del cordone ombelicale, onfalite senza pus (difetto di adesione leucocitaria LAD).
- Suggestivi per difetto del complemento:*
 - malattia pneumococcica ricorrente (otiti, sepsi o polmoniti);
 - LES o altre manifestazioni autoimmuni (deficit di C1, C2, C4);
 - infezioni da *Neisseria spp* (deficit di properdina o C5-9).

B. Criteri orientativi per IDP "atipiche"

1. ID associate a forme sindromiche.

- Da sospettare quando il soggetto presenta infezioni ricorrenti e:
- facies peculiare;
 - microcefalia;
 - malformazioni cardiache;
 - bassa statura;
 - atassia, telangectasia;

- eczema petecchie;
 - segni di displasia ectodermica anidrotica;
 - displasia ossea;
 - atresie intestinali multiple.
2. *Malattie da disregolazione immunologica.*
Segni di linfoistiocitosi emofagocitica (HLH) quali:
- albinismo parziale;
 - suscettibilità per infezioni da EBV;
 - pluri autoimmunità;
 - citopenia autoimmune, prevalentemente multilineare;
 - coinvolgimento del sistema reticolo endoteliale con linfoadenopatia, epato-splenomegalia.
3. *Difetti immunità intrinseca e innata:*
- infezioni batteriche (piogeni) invasive in assenza di febbre;
 - infezioni disseminate da micobatteri;
 - candidiasi muco cutanea cronica;
 - infezioni fungine invasive;
 - encefaliti erpetiche, altre infezioni virali severe.
4. *Malattie autoinfiammatorie:*
- febbre periodica/ricorrente;
 - rash orticarioide;
 - dermatite neutrofila e lipodistrofia;
 - encefalopatia progressiva;
 - vasculopatia.

Le indagini diagnostiche da prescrivere come primo screening per IDP

La diagnosi di IDP presenta considerevoli difficoltà soprattutto nell'interpretazione corretta di un numero crescente di parametri immunologici, biochimici e genetico molecolari, che l'ampliamento delle conoscenze rende disponibili per il clinico. È quindi auspicabile il coinvolgimento del centro di III livello per il completamento dell'iter diagnostico. Pertanto lo scopo di tali raccomandazioni non è quello di elencare in modo esaustivo tutti gli esami immunologici utili a diagnosticare tutte le differenti forme di immunodeficienza primitiva, ma quello di aiutare il pediatra non immunologo che ha di fronte un paziente con sospetto clinico di IDP (vedi criteri orientativi per IDP tipiche e atipiche) a individuare quali esami possono essere utili per indirizzare al meglio il sospetto diagnostico. Quelli in cui è indicato il

primo livello sono esami che devono/possono essere sempre eseguiti, quelli di primo livello avanzato sono esami che richiedono a volte nell'interpretazione una lettura in mani esperte (Tab. II).

La semplice esecuzione di un emocromo con formula leucocitaria può fornire importanti informazioni: permette, infatti, di valutare la distribuzione della formula leucocitaria. Il numero assoluto dei linfociti varia con l'età, con conseguente variazione del valore necessario per definire la linfopenia. Sottolineiamo quindi l'importanza di considerare i valori di riferimento in base all'età anagrafica riconosciuti dalla letteratura, piuttosto che quelli del laboratorio dove viene effettuata l'indagine. Nella prima infanzia i linfociti costituiscono le cellule più rappresentate e nei primi due anni di vita devono sempre mantenersi sopra i 2.500-3.000/mm³. La presenza di linfopenia può orientare verso un deficit dell'immunità cellulare più o meno severo che dovrà essere caratterizzato, valutando la distribuzione dei linfociti attraverso l'analisi delle sottopopolazioni linfocitarie. L'interpretazione di questo tipo di esame può non essere così banale, pertanto si raccomanda la lettura di tali risultati da parte di pediatri esperti in Immunologia. Va ricordato che un valore normale di linfociti circolanti è presente in un terzo dei bambini con immunodeficienza grave combinata. Anche le proporzioni delle differenti sottopopolazioni linfocitarie variano con la crescita del bambino, pertanto sono da tenere sempre in considerazione i valori di riferimento per età.

L'emocromo può inoltre mettere in evidenza un quadro di neutropenia. Le neutropenie in base al numero di neutrofilii vengono distinte in:

- lievi (< 1.500/mm³);
- moderate (< 1.000/mm³);
- severe (< 500/mm³).

Nel bambino di età inferiore a 1 anno, invece, il valore per definire la neutropenia è < 1.000/mm³. Nel caso di una neutropenia severa (< 500 cell/mm³), questa può essere responsabile di infezioni anche disseminate, pertanto la neutropenia deve essere indagata e caratterizzata.

Se ci troviamo di fronte a una conta aumentata dei neutrofilii (5-10 volte superiori al normale) associata a storia anamnestica di infezioni, di ritardata caduta del moncone ombelicale, infezioni batteriche senza pus bisogna invece sospettare una rara sindrome da deficit di adesione leucocitaria (LAD).

L'emocromo, ancora, può mettere in evidenza un'ipereosinofilia, anche severa (> 1.500/mm³) che può spesso essere un segno di immunodisregolazione. Come abbiamo già visto, l'emocromo può svelare una condizione di anemia o piastrinopenia, elementi che se di natura autoimmune o associati a condizione di flogosi cronica possono rappresentare una spia per immunodeficienza primitiva.

Tra gli esami di primo livello deve sempre essere richiesto il dosaggio delle immunoglobuline sieriche IgG, IgA, IgM. L'elettroforesi delle proteine sieriche non costituisce un test specifico per inquadrare i difetti umorali primitivi. L'elettroforesi delle proteine, insieme al dosaggio delle proteine totali e a un esame standard delle urine, può comunque essere utile per differenziare i difetti umorali primitivi dalle condizioni di ipogammaglobulinemia secondarie da "per-

TABELLA II. Esami ematochimici come primo approccio nel sospetto clinico di IDP¹⁵.

| | |
|-----------------------------------|------------------------|
| Emocromo con formula leucocitaria | Primo livello |
| Immunoglobuline A, M, G | Primo livello |
| IgE | Primo livello |
| Risposta anticorpale specifica | Primo livello avanzato |
| Sottoclassi IgG | Primo livello avanzato |
| Sottopopolazioni linfocitarie | Primo livello avanzato |

dita" (ad es. renali, enteropatia proteino-disperdenti, ustioni estese), o da ipoproduzione (ad es. insufficienza epatica); in entrambi i casi avremo generalmente un basso valore di proteine totali e una riduzione solo di IgG (che è l'immunoglobulina con le dimensioni minori e pertanto più facilmente "persa"). Come per il dosaggio dei linfociti, i valori di normalità delle immunoglobuline (Ig) sieriche sono legati all'età del soggetto. Un valore basso di Ig caratterizza differenti difetti umorali maggiori: agammaglobulinemia, immunodeficienza comune variabile o minore come il deficit selettivo di IgA, o l'ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia. Per definire il tipo di difetto umorale dobbiamo avvalerci di altri esami come l'analisi delle sottopopolazioni linfocitarie, il dosaggio delle sottoclassi IgG, o la risposta anticorpale specifica che aggiunge informazioni qualitative. Nell'agammaglobulinemia, per esempio, troveremo un valore molto basso o assenza di tutte e tre le immunoglobuline sieriche, associati all'assenza di cellule B. Nella immunodeficienza comune variabile il difetto oltre a essere quantitativo (coinvolgendo almeno due classi di immunoglobuline) sarà anche qualitativo (scadente produzione anticorpale specifica, cellule della memoria sproporzionate). Nell'ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia avremo una condizione legata soltanto all'età del bambino in cui le immunoglobuline sieriche sono basse ma la loro funzione è normale, ed è una condizione che si autorisolve entro i 3 anni di età. Per quel che riguarda, invece, il deficit selettivo di IgA, questo è il difetto più frequente (circa 1:500); avremo per definizione valori di IgA < 7 mg/dl (con IgG e IgM normali e normali livelli di linfociti B). Sia nell'immunodeficienza comune variabile che nel deficit assoluto di IgA l'associazione con manifestazioni autoimmuni è particolarmente forte, pertanto potrà essere utile eseguire esami ematochimici che indagano un coinvolgimento autoimmune organo o non organo specifico. Infine per quanto riguarda il dosaggio delle sottoclassi IgG (IgG 1,2,3,4), da eseguire generalmente dopo i 3 anni di vita (prima un valore basso può essere legato all'immaturità fisiologica del sistema immunitario), può meglio caratterizzare un difetto assoluto di IgA rendendolo più grave, o svelare un difetto minore isolato come per esempio un difetto di IgG2 che predispone il soggetto alle infezioni da parte di germi capsulati (ad es. meningococco, pneumococco).

Il pediatra potrà richiedere il dosaggio di IgE nel caso si trovi di fronte a un bambino con infezioni cutanee, eczema, dermatite atipica, infezioni polmonari complicate nel sospetto di una sindrome da iperIgE; tale sospetto sarà confermato in caso di riscontro di IgE > 2.000 kU/L. Nel caso in cui tutti gli esami sopracitati risultino nella norma ma il paziente continui a presentare una clinica significativa per immunodeficienza primitiva si raccomanda di inviare il paziente all'attenzione di un centro di II o III livello dove sia possibile eseguire altri esami immunologici, previa valutazione da parte dello specialista immunologo. Alcuni difetti immunologici rari, infatti, possono essere svelati soltanto grazie all'uso di esami diagnostici più specifici (ad es. test di funzionalità granulocitaria, o di proliferazione linfocitaria, immunofenotipo esteso per cellule B e T) o nuove e complesse analisi genetiche (come le metodiche di NGS) ⁵.

RETE DI CENTRI PER DIFFERENTI LIVELLI DI COMPETENZA

Risulta evidente da quanto esposto che l'istituzione di una rete di Centri integrati differenziati per livelli di approfondimento avrà almeno due effetti immediati sull'assistenza ai pazienti con immunodeficienza. In prima istanza si otterrà un considerevole miglioramento della qualità complessiva delle cure ai pazienti, reso tanto più necessario se si considera la complessità degli interventi diagnostici e terapeutici che tali pazienti richiedono e l'evidente sottostima attuale della problematica. In secondo luogo, l'ottimizzazione degli interventi e il migliore utilizzo delle risorse esistenti risulteranno in una contrazione della spesa sanitaria pubblica. Inevitabilmente, infatti, verranno limitati interventi inadeguati o eccessivi, migrazione di pazienti in altre strutture del territorio nazionale o all'estero, insorgenza di complicanze evitabili. Il mancato riconoscimento precoce della IDP aumenta enormemente il numero dei ricoveri di questi pazienti, spesso etichettati con diagnosi che identificano la patologia d'organo predominante (ad es. encefalopatia sine causa, "diarrea intrattabile", epatosplenomegalia, ecc.) e la loro durata, con ovvio aggravio della spesa pubblica. La diagnosi prenatale delle forme con marker genetico o immunologico noto nelle famiglie a rischio e l'identificazione precoce dei nuovi casi, attraverso l'attuazione di programmi tempestivi terapeutico-riabilitativi, contribuiranno, quindi, alla contrazione della spesa pubblica.

Attori, funzioni e requisiti dei Centri Diagnostici di I livello

Attori:

- pediatri di famiglia (PdF);
- reparti di pediatria ospedaliera (PO) di I livello.

Funzioni:

- individuare i casi sospetti;
- eseguire gli accertamenti di I (PdF) ed eventualmente di II livello (PO);
- interagire con i Centri di II e III livello (PdF e PO);
- segnalare, mediante apposita modulistica, tutti i casi con patologia immunologica giunti alla loro osservazione (PO) al Centro di III livello;
- assicurare il follow-up (PdF e PO) concertato con il Centro di III livello.

Requisiti:

- dotazioni infrastrutturali: nessuna in particolare;
- tecnologie diagnostiche: emocromo, dosaggio di immunoglobuline sieriche (eventualmente "immunofenotipo" e ricerca degli anticorpi verso antigeni vaccinali);
- pediatria di famiglia e divisioni pediatriche di Aziende Ospedaliere regionali o territoriali: richiesta la massima cooperazione sulla base di percorsi condivisi.

I Centri di II e III livello contribuiranno al raggiungimento della diagnosi definitiva, in dipendenza delle risorse disponibili, e predisporranno un corretto follow-up. Nell'attuazione di PDTA per ciascun gruppo di IDP, contestualizzati sulle realtà locali, i Centri di III livello si adopereranno

ranno per il continuo miglioramento del processo diagnostico e terapeutico individuando tempestivamente le carenze e sovrintendendo a che venga eseguito il corretto follow-up, appropriato per ciascuna IDP. Prerogativa dei Centri di III livello sarà quella di avere personale medico e infermieristico opportunamente addestrato e soprattutto personale medico esclusivamente dedicato al settore delle IDP.

Gestione casi complessi

La gestione dei casi ad alta complessità ricade sui Centri di III livello, i quali continueranno a interagire con le altre strutture territoriali attraverso i consolidati canali di informazione. Requisito sarà la disponibilità di competenze multidisciplinari nello stesso presidio per far fronte alle numerose complicanze d'organo. Alle strutture di III livello saranno demandate altresì la predisposizione e la supervisione di trial volti a valutare l'efficacia di nuove strategie terapeutiche.

Non è lo scopo di questo documento entrare nei dettagli della gestione dei casi complessi. Questa Commissione, altresì, auspica un maggior coinvolgimento, da parte dei Centri di III livello, dei pediatri territoriali e dei Centri ospedalieri di I livello.

CONCLUSIONI

Il presente documento dovrebbe costituire la base di partenza per instaurare una collaborazione attraverso la quale le Aziende Sanitarie Regionali, con le loro strutture Ospedaliere e Territoriali, rispondono ai bisogni della popolazione, condividendo e uniformando l'approccio al paziente con sospetto di IDP e gli standard di appropriatezza delle prestazioni.

L'impatto previsto sui Centri di II e III livello è il seguente:

- incremento dei casi di IDP diagnosticati con avvicinamento ai dati attesi;
- riduzione delle liste d'attesa;
- riduzione delle prestazioni sanitarie improprie;
- miglioramento della qualità delle cure con aumento della capacità di risposta a reali esigenze.

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 NY Acad Sci* 2015;1356:90-106.

⁴ Meys 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 Amaya-Uribe L, Rojas M, Azizi G, et al. Primary immunodeficiency and autoimmunity: a comprehensive review. *J Autoimmun* 2019;99:52-72.

⁷ Fischer A, Provot J, Jais JP, et al. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1388-1393.e8.

⁸ Cirillo E, Cancrini C, Azzari C, et al. Clinical, immunological, and molecular features of typical and atypical severe combined immunodeficiency: Report of the Italian Primary Immunodeficiency Network. *Front Immunol* 2019;10:1908.

⁹ Kersseboom R, Brooks A, Weemaes C. Educational paper: syndromic forms of primary immunodeficiency. *Eur J Pediatr* 2011;170:295-308. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1396-7>

¹⁰ Schatorjé E, van der Flier M, Seppänen M. Primary immunodeficiency associated with chromosomal aberration - an ESID survey. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:110.

¹¹ Riaz IB, Faridi W, Patnaik MM, et al. A systematic review on predisposition to lymphoid (B and T cell) neoplasias in patients with primary immunodeficiencies and immune dysregulatory disorders (inborn errors of immunity). *Front Immunol* 2019;10:777.

¹² Mayor PC, Eng KH, Singel KL, et al. Cancer in primary immunodeficiency diseases: Cancer incidence in the United States Immune Deficiency Network Registry. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1028-1035.

¹³ Cardinale F, Capristo C, Fiore M, et al. La suscettibilità genetica alle infezioni (a cura della commissione di immunologia SIAIP). *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica (RIAIP)* 2011;(5):35-45.

¹⁴ La prevenzione delle infezioni respiratorie ricorrenti - Consensus intersocietaria 2020. Disponibile su: <https://www.siaip.it>

¹⁵ Chiappini E. Le immunodeficienze nell'ambulatorio del pediatra - Come seguire il bambino trapiantato. Milano: Sintesi Infomedica 2016.

Documenti dalle
nostre Commissioni
Review

Impatto del COVID-19 nei bambini in Italia: risultati di una survey tra i pediatri italiani

A cura della Commissione Rinosinusite e Congiuntivite della SIAIP
Cristiana Indolfi¹, Lucia Diaferio², Giuseppe F. Parisi³, Daniele Ghiglioni⁴,
Giulia Brindisi⁵, Annamaria Zicari⁵, Giuseppe Marchese⁶,
Michele Miraglia del Giudice¹

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

ABSTRACT

Background: è noto che il COVID-19 è attualmente meno grave nei bambini rispetto agli adulti e che l'asma e l'allergia non sono incluse nelle prime 10 comorbidità correlate ai decessi per COVID-19. Al fine di valutare l'impatto del COVID-19 nei bambini tra i pediatri Italiani, la Commissione Rinosinusite e Congiuntivite della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP) ha avviato un sondaggio online anonimo costituito da 20 domande a 250 pediatri italiani con particolare attenzione ai sintomi allergici e/o interessamento delle vie aeree superiori.

Metodi: il questionario è stato ideato e pre-testato nell'aprile 2020, da un gruppo di lavoro di esperti della SIAIP, e strutturato in diverse sezioni di 20 domande categorizzate e a risposta multipla. La prima parte includeva domande sui dati epidemiologici, mentre una seconda parte valutava il modo di gestire una sospetta infezione da COVID-19 e le esperienze personali al riguardo. La terza parte riguardava le caratteristiche e le manifestazioni cliniche dei pazienti. Il sondaggio è stato inviato via email tra aprile e metà maggio 2020.

Risultati: un totale di 99 pediatri hanno partecipato al nostro sondaggio e hanno fornito risposte al nostro questionario elettronico. La distribuzione dei pazienti, riportati per mese, variava significativamente a seconda dell'area geografica ($p = 0,02$). I dati hanno confermato che nel Nord Italia il tasso di pazienti segnalati è più alto che nel resto d'Italia. Quasi tutti gli intervistati (98%) hanno riferito di prendersi cura di un massimo di 10 bambini infetti e circa il 2% di più di venti pazienti. Tra questi pazienti, secondo il 75% dei responder, una percentuale di circa il 20% era affetto da rinocongiuntivite allergica, in particolare al Nord Italia mentre al Centro e al Sud si registrava una maggiore incidenza ($p = 0,09$). Quasi gli stessi risultati erano riportati per l'asma, poiché l'83% dei rispondenti ha dichiarato un massimo del 20% dei bambini affetti era asmatico, dal 20 al 40% per il 13,5% dei rispondenti e dal 40 al 60% per il restante 3,5%. Come per la congiuntivite allergica anche per l'asma, è stata riscontrata una maggiore incidenza al Centro e al Sud rispetto al Nord ($p = 0,03$).

Conclusioni: questo studio è il primo a fornire una revisione completa sull'impatto del COVID-19 tra i pediatri in Italia relativamente all'asma allergico e al coinvolgimento delle vie aeree superiori. Dal nostro punto di vista fornisce importanti informazioni chiaramente utili per migliorare la pratica clinica.

PAROLE CHIAVE: bambini, coronavirus, COVID-19, allergia, asma, vie aeree superiori, pediatri

CORRISPONDENZA

Cristiana Indolfi
cristianaind@hotmail.com

Conflitto di interessi: Gli autori non hanno conflitti di interesse da divulgare che potrebbero essere percepiti come pregiudizievole per l'imparzialità della ricerca riportata.

Come citare questo articolo: Commissione Rinosinusite e Congiuntivite della SIAIP, a cura della. Indolfi C, Diaferio L, Parisi GF, et al. Impatto del COVID-19 nei bambini in Italia: risultati di una survey tra i pediatri italiani. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(03):17-20. <https://10.53151/2531-3916-4>

© 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>

BACKGROUND

Nel marzo 2020, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha denunciato la pandemia da COVID-19. Il nuovo coronavirus, SARS-CoV-2, una delle principali minacce per la salute globale, è emerso a Wuhan (Cina) nel dicembre dello scorso anno e si è rapidamente diffuso in tutto il mondo¹. A livello globale, alla fine di agosto 2020 i casi totali confermati di COVID-19 hanno raggiunto oltre 24.765.000 con oltre 837.000 decessi e i dati giornalieri mostrano un continuo aumento di nuovi casi di COVID-19¹. In Italia abbiamo sperimentato gravi focolai legati al primo cluster, nel Sud Lombardia, con circa 300.000 casi confermati e oltre 35.000 decessi¹. La ricerca mostra che COVID-19 provoca sintomi tra cui febbre, tosse secca, dispnea, affaticamento, linfopenia e, nei casi più gravi, sindrome respiratoria acuta grave (SARS) e persino morte²⁻⁵. Ogni età può essere colpita, ma l'infanzia sembra essere salvaguardata da un grave COVID-19, a causa di comorbidità associate all'infezione letale da COVID-19 (obesità, diabete e malattie cardiache croniche)⁶. È stato riportato che l'asma e l'allergia, i disturbi cronici più comuni nei bambini, non sono incluse nelle prime 10 comorbidità associate ai decessi per COVID-19⁷. Tuttavia, sembrerebbe che le preoccupazioni per l'asma e il rischio di malattia e dei relativi esiti siano ancora elevate⁸. In realtà, i dati sul COVID-19 nei bambini italiani sono limitati e quasi certamente sottostimati, poiché sono frequentemente asintomatici o presentano un'infezione lieve o moderata, simile al comune raffreddore. Al fine di valutare l'impatto del COVID-19 pediatrico tra i pediatri italiani, abbiamo inviato un sondaggio anonimo via internet di 20 domande a 250 pediatri italiani con particolare indirizzo ai sintomi allergici e a quelli che colpiscono le vie aeree superiori.

METODI

Il questionario è stato ideato e pretestato in aprile 2020, da un gruppo di lavoro di esperti della Società Pediatrica Italiana di Allergologia e Immunologia (SIAIP) sulla base della loro personale esperienza clinica e di un'ampia revisione della più rilevante letteratura internazionale sul COVID-19, ricercata su MEDLINE, EMBASE e SCOPUS. La precedente versione cartacea del questionario, rivista e confermata, è stata infine convertita in un sondaggio *web-based* con Google-Drive (Google DriveTM, © 2012 Google Inc. tutti i diritti riservati), una piattaforma internet gratuita applicata per la creazione di internet - moduli di sondaggio basati che consentono di avere l'archiviazione digitale in tempo reale dei dati raccolti, la presentazione in tempo reale dei risultati del sondaggio e il semplice download di tutti i dati dei partecipanti anonimizzati registrati in formato Excel® per l'analisi statistica. Il questionario è stato strutturato in diverse sezioni di 20 domande categorizzate e a scelta multipla. La prima parte includeva domande sui dati epidemiologici, seguita da una seconda parte che valutava il modo di gestire una sospetta infezione da COVID-19 e le esperienze personali al riguardo. La terza parte riguardava le domande sulle caratteristiche e le manifestazioni cliniche dei pazienti. Infine, l'ultima parte si è concentrata sulle conoscenze sul campo e sulle priorità educati-

ve dei partecipanti. La lingua del questionario era quella nazionale. Il tempo riportato per completare il sondaggio è stato di circa 10 min. Il sondaggio è stato inviato via e-mail tra aprile e metà maggio 2020 a circa 250 membri della Società Pediatrica Italiana di Allergologia e Immunologia (SIAIP). Ai partecipanti è stato permesso di completare un solo sondaggio, sono state evitate voci doppie e le risposte sono state scrupolosamente monitorate.

Il consenso informato non è stato ottenuto, in quanto la partecipazione è stata volontaria. Non è stato offerto alcun incentivo finanziario. Il Comitato Etico dell'Università degli Studi di Bari (Italia) è stato contattato e non è stato ritenuto necessario alcun permesso speciale perché il disegno dello studio soddisfaceva i criteri di un audit di attività. Una volta ottenuti i risultati del questionario, questi sono stati elaborati statisticamente. Le risposte sono state convertite in diverse variabili categoriali. Le differenze nelle variabili categoriali sono state valutate con i test Chi quadrato e Fisher, come appropriato. SAS® University Edition (Cary, NC: SAS Institute Inc) è stata utilizzata per tutte le analisi. I dati sono espressi in percentuale, $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

Un totale di 99 partecipanti hanno preso parte al nostro sondaggio e hanno fornito risposte al nostro questionario elettronico entro il 15 maggio 2020. Le caratteristiche dei partecipanti al sondaggio sono dettagliate nella Tabella I. Tra i responder, il 52% ha esercitato la professione in un luogo dove non esiste un ospedale pediatrico dedicato alla cura del COVID. L'86% degli intervistati ha riferito che in un mese ha inviato al Centro di riferimento fino a 10 pazienti per sospetto SARS-CoV-2, fino a 20 per l'11% (oltre 20 solo per il 3%), a partire da febbraio 2020 secondo la maggioranza di essi (86%). In particolare, la distribuzione dei pazienti denunciati mensilmente varia significativamente a seconda dell'area geografica ($p = 0,02$). I dati hanno mostrato che nel Nord Italia la percentuale di pazienti segnalati è più alta che nel resto d'Italia. Inoltre, si è evinto che solo gli specialisti in malattie infettive hanno riferito in un mese più di 20 pazienti per sospetto SARS-CoV-2 ($p < 0,0001$).

La diagnosi di COVID-19 è stata fatta una volta al mese secondo il 34% dei partecipanti, una volta alla settimana per il 23% dei partecipanti, una volta ogni 2 mesi per il 19%, una volta ogni 3 mesi per il 10% e una volta al giorno per 9% dei partecipanti. Quasi tutti gli intervistati (98%) hanno riferito di avere in carico fino a un massimo di 10 bambini infetti mentre per il restante 2% più di venti pazienti. Tra questi pazienti, secondo il 75% dei responder, una percentuale di circa il 20% era affetto da rinocongiuntivite allergica, in particolare al Nord Italia, mentre al Centro e al Sud si registrava una maggiore incidenza ($p = 0,09$). Quasi gli stessi risultati valevano per l'asma, con l'83% dei rispondenti per i quali fino a un massimo del 20% dei bambini affetti era asmatico, dal 20 al 40% per il 13,5% dei rispondenti e dal 40 al 60% per il restante 3,5% (Fig. 1). Come per la congiuntivite allergica anche per l'asma, è stata riscontrata una maggiore incidenza al Centro e al Sud rispetto al Nord ($p = 0,03$) (Tab. II). In media, i bambini avevano ≤ 3 anni per il

TABELLA I. Caratteristiche dei partecipanti allo studio.

| | | |
|----------------------------|--------------------------------|-------------|
| Totale dei partecipanti | | 99 |
| Maschi/Femmine | | 44.9%/55.1% |
| Età (anni) | | |
| I. | 20-30 | 1,0% |
| II. | 31-40 | 11,2% |
| III. | 41-50 | 9,2% |
| IV. | 51-60 | 40,8% |
| V. | > 60 | 37,8% |
| Tipo di pediatri | | |
| I. | Pediatri di famiglia | 60,9% |
| II. | Pediatri ospedalieri | 24,2% |
| III. | Pediatri medicina di emergenza | 6,3% |
| IV. | Pediatri ambulatoriali | 6,3% |
| V. | Pediatri terapia intensiva | 2,1% |
| VI. | Pediatri infettivologi | 1,1% |
| Distribuzione territoriale | | |
| Sud Italia e Isole | | 40,2% |
| Centro Italia | | 27,8% |
| Nord Italia | | 32% |

24% dei partecipanti, ≤ 4 a 6 anni per il 25% dei rispondenti, da ≤ 7 a 10 anni, fino a 15 anni per il 21% e più di 16 anni per il restante 5%. Tra gli intervistati, il 90% ha consigliato immediatamente l'isolamento in un luogo adeguato e ha allertato il sistema sanitario pubblico nel caso di sospetta infezione, il 13% ha dichiarato di suggerire solo l'isolamento, senza differenze geografiche. L'11% degli intervistati avrebbe indirizzato i pazienti al Pronto Soccorso e l'ultimo 10% avrebbe richiesto una chiamata di emergenza. Tuttavia, il 45% dei partecipanti ha dichiarato che i casi confermati di infezione da SARS-CoV-2 avevano prelievo di tamponi nasofaringei e orofaringei, il 32% ha riferito che non è stato eseguito in casi sospetti e non ancora per il 23% dei rispondenti. In particolare, è stato riscontrato che la percentuale di tamponi nasofaringei e orofaringei non eseguiti è più alta al Centro e al Sud rispetto al Nord ($p = 0,02$). Per quanto riguarda i segni e i sintomi suggestivi di infezione da SARS-CoV-2, la maggior parte degli intervistati (89%) ha riconosciuto febbre, tosse (63%) e malattie gastrointestinali (37%) come sintomi principali. Le disfunzioni olfattive e gustative nei bambini sono rare (Fig. 2). Infine, la maggior parte dei pediatri italiani (85%) ha dichiarato di avere una buona conoscenza del COVID-19, tuttavia sarebbero tutti interessati ad aumentare le conoscenze sull'impatto del COVID-19 sui bambini italiani.

Quanti pazienti covid-19 erano affetti da asma allergico?

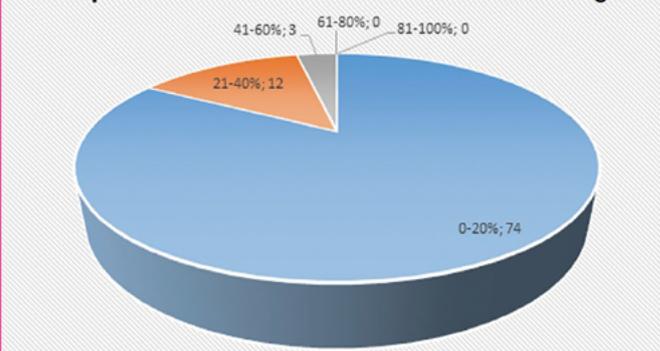


FIGURA 1. Rispondi alla domanda: quanti pazienti COVID-19 erano affetti da asma allergico?

DISCUSSIONE

Questa indagine trasversale fornisce informazioni sull'impatto del COVID-19 tra i pediatri. Un buon livello di conoscenza nel settore è legato a una pratica di successo. Non è stata individuata alcuna differenza significativa per quanto riguarda la gestione di un caso sospetto di COVID-19 nelle diverse regioni italiane. Per quanto riguarda i segni e i sintomi suggestivi di COVID-19, i nostri risultati hanno mostrato che nei bambini, a differenza degli adulti, le disfunzioni olfattive e gustative non sono frequenti. Questi risultati sono in linea con una recente meta-analisi che includeva ricerche condotte in Cina^{9,10}. La rinocongiuntivite allergica e l'asma, secondo i nostri dati, non sembrano essere un fattore di rischio per lo sviluppo di COVID-19 più grave. Tuttavia, poiché il ruolo dell'asma nella maggiore gravità da COVID-19 non è ancora chiaro, rimane una grande preoccupazione per pazienti e pediatri. La diagnosi e la gestione di COVID-19 nei bambini è ancora difficile a causa del decorso clinico lieve o moderato. Inoltre, le infezioni asintomatiche non sono state infrequenti⁸ con rischio di malattia non confermata. Questo sembra essere un problema frequente nella pratica clinica quotidiana. Tuttavia, i nostri dati hanno mostrato che i bambini italiani hanno buone probabilità di essere testati per SARS-CoV-2, indicando l'importanza di una diagnosi accurata, che facilita il trattamento appropriato e le misure preventive. Il nostro studio mostra alcuni limiti. Sebbene quasi 100 partecipanti abbiano completato il nostro sondaggio, sono stati reclutati solo quelli con accesso a internet e solo quelli con indirizzi e-mail disponibili. Altre limitazioni sono legate all'uso di un questionario non standardizzato anche se, a nostra conoscenza, non sono disponibili sondaggi standardizzati e convalidati su questo tema. Alcuni bias di selezione includono la metodologia di reclutamento; coloro che si sentivano più interessati al COVID-19 potrebbero essere stati più inclini a completare il sondaggio.

CONCLUSIONI

Questo studio è il primo a fornire una revisione completa sulle conoscenze e sull'impatto del COVID-19 tra i pediatri in Italia relativamente

TABELLA II. Valutazione delle risposte al questionario nelle differenti macro-Regioni italiane.

| Domanda | Nord-Italia | Centro-Italia | Sud-Italia e Isole | p |
|---|---------------------|---------------------|--------------------|------|
| Quanti pazienti hai visitato con sospetto COVID-19? (0-10/11-20/>20) | 74,2/25,8/0 % | 85,2/7,4/7,4% | 94,7/2,6/2,7% | 0,02 |
| I pazienti con sospetto COVID-19 sono stati tamponati con regolarità? (si/no/qualche volta) | 48,3/6,9/44,8% | 20,5/38,5/41% | 33,3/38,1/28,6% | 0,02 |
| Quanti pazienti con COVID-19 hanno rino-congiuntiviti allergiche? (0-20/21-40/41-60/>60%) | 39,4/28,8/31,8/0,0% | 16,7/22,2/61,1/0,0% | 20/60/20/ 0,0% | 0,09 |
| Quanti pazienti con COVID-19 hanno un asma allergico? (0-20/21-40/41-60/>60%) | 38,4/31,5/30,1/0,0% | 8,3/16,7/75/0,0% | 33,3/0,0/66,7/0,0% | 0,03 |

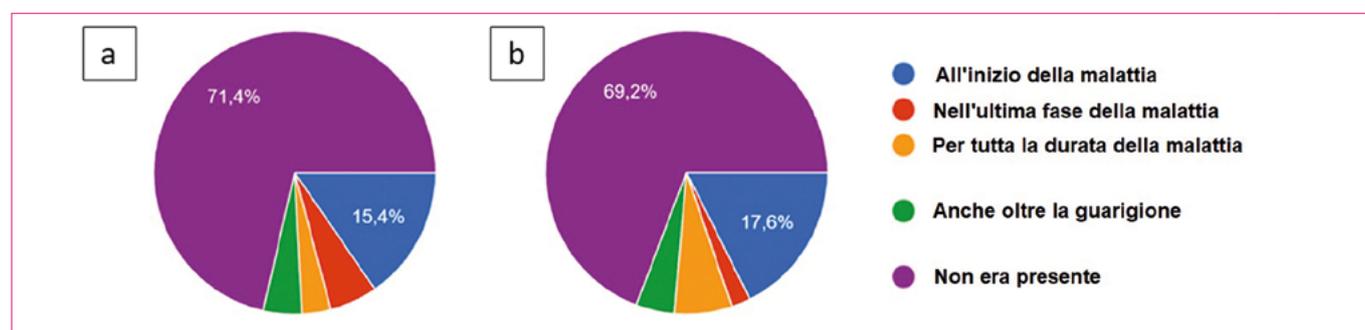


FIGURA 2. Rispondi alle domande: a. L'anosmia è stato uno dei primi sintomi riportati in letteratura. Tra i tuoi pazienti, quando è successo? b. L'ageusia è stato uno dei primi sintomi riportati in letteratura. Tra i tuoi pazienti, quando è successo?

ad asma allergico e al coinvolgimento delle vie aeree superiori. Dal nostro punto di vista fornisce importanti informazioni utili per migliorare la buona pratica clinica. I nostri dati hanno confermato che le comorbidità come asma o rinocongiuntivite non rappresentano un fattore di rischio per una malattia COVID-19 più grave. Inoltre, sintomi come l'anosmia e l'ageusia sono rari nella popolazione pediatrica.

Ringraziamenti

Ringraziamo tutti i pediatri che hanno partecipato a questa indagine.

Bibliografia

- 1 www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019. Accessed 29th August 2020.
- 2 Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- 3 Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- 4 Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients

with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>

- 5 Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv* 2020.02.06.20020974. <https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974>
- 6 Castagnoli R, Votto M, Licari A, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatr* 2020;174:882-889. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1467>
- 7 Akim D. Asthma is absent among top COVID-19 risk factors, early data shows. *New York Times* 2020. Available at: <https://www.nytimes.com/2020/04/16/health/coronavirus-asthma-risk.html>. Accessed April 26, 2020.
- 8 Cardinale F, Ciprandi G, Barberi S, et al. Consensus statement of the Italian society of pediatric allergy and immunology for the pragmatic management of children and adolescents with allergic or immunological diseases during the COVID-19 pandemic. *Ital J Pediatr* 2020;46:84. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-00843-2>
- 9 Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020;382:1663-1665. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
- 10 Parisi GF, Brindisi G, Indolfi C, et al. Upper airway involvement in pediatric COVID-19. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31(Suppl 26):85-88. <https://doi.org/10.1111/pai.13356>

Questionario ECM FAD
disponibile dal 15 novembre 2021
su: www.siaip.it

La sindrome da alpha-gal nell'adulto e nel bambino

A cura della Commissione Malattie Allergiche Rare della SIAIP
Francesca Saretta¹, Mattia Giovannini², Francesca Mori², Stefania Arasi³,
Luca Pecoraro⁴, Lucia Liotti⁵, Simona Barni², Riccardo Castagnoli⁶,
Carla Mastrotrilli⁷, Lucia Caminiti⁸, Elio Novembre² (coordinatore)

¹ SOC Pediatria, Ospedale Latisana-Palmanova, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine; ² SODc Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Ospedale Pediatrico Universitario Meyer, Firenze; ³ Unità di Ricerca in Medicina Predittiva e Preventiva, Area di Ricerca Malattie Sistemiche e Multifattoriali, Unità di Allergologia Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; ⁴ Clinica Pediatrica, ASST Mantova; Dipartimento di Medicina, Università di Verona, Policlinico G.B. Rossi, Verona;

⁵ UOC Pediatria, AOU Ospedali Riuniti Ancona, Presidio Ospedaliero di Alta Specializzazione "G. Salesi", Ancona; ⁶ Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, IRCCS Policlinico, San Matteo, Pavia; ⁷ UO Pediatria e Pronto Soccorso, Azienda Ospedaliero-Universitaria Consorziale Policlinico, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII, Bari; Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma; ⁸ Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva G. Barresi, UOS Allergologia Pediatrica, UOC Pediatria, AOU Policlinico G. Martino, Messina

PAROLE CHIAVE: galattosio-alpha-1,3-galattosio, alpha-gal, allergia alimentare, carne rossa, anafilassi ritardata, morso di zecca

CORRISPONDENZA

Francesca Saretta

francesca.saretta@asufc.sanita.fvg.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 Malattie Allergiche Rare della SIAIP, a cura della. Saretta F, Giovannini M, Mori F, et al. La sindrome da alpha-gal nell'adulto e nel bambino. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(03):I-XVI. <https://10.53151/2531-3916-3>

© 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>

ABSTRACT

La sindrome da alpha-gal (AGS) è una sindrome allergica determinata dalla produzione di IgE specifiche contro l'oligosaccaride galattosio- α -1,3-galattosio. La AGS comprende due quadri clinici distinti: un'ipersensibilità immediata all'esposizione a farmaci contenenti alpha-gal e un'ipersensibilità ritardata dovuta all'ingestione di carne rossa di mammiferi non primati. Nella maggior parte dei casi si registra un'anamnesi positiva per punture di zecca nei mesi precedenti l'insorgenza dei sintomi, con una maggiore incidenza nell'area endemica delle zecche. Le peculiari caratteristiche della AGS determinano spesso un ritardo diagnostico, in particolare nella forma di tipo ritardato. È importante ricordarsi di escludere sempre la AGS in tutti i casi di anafilassi idiopatiche o in caso di reazioni allergiche poco chiare. Le manifestazioni cliniche possono variare da casi asintomatici a gravi quadri di anafilassi. Il test diagnostico più utilizzato è la determinazione delle IgE specifiche per alpha-gal e il rapporto tra IgE specifiche alpha-gal e IgE totali. Il test di attivazione dei basofili sembra possa essere un test utile per discriminare i sensibilizzati dagli allergici sintomatici. Il test di provocazione orale è solitamente riservato a casi poco dubbi o per verificare la tolleranza acquisita nel tempo. Non sono stati finora pubblicati studi di follow-up a lungo termine, anche se una dieta di eliminazione potrebbe portare a una diminuzione delle IgE specifiche per alpha-gal e una possibile reintroduzione di cibi evitati.

Introduzione

La sindrome da alpha-gal (*alpha-gal syndrome*, AGS) è una sindrome allergica di cui sono descritte due forme: una *ipersensibilità immediata a farmaci* e una *ipersensibilità ritardata da ingestione di carni rosse* (intese come carni di mammiferi non primati). La risposta allergica osservata in entrambe

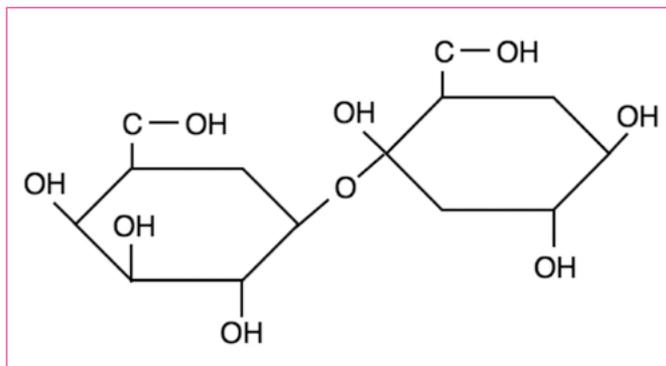


FIGURA 1. Struttura dell'oligosaccaride galattosio- α -1,3-galattosio, Allergen Encyclopedia, Thermo-fisher®.

queste forme è dovuta alla produzione di IgE specifiche verso il disaccaride *galattosio- α -1,3-galattosio* (alpha-gal o α -gal) (Fig. 1). Questo disaccaride è presente nei mammiferi non pri-

mati, viene espresso sulla superficie di glicolipidi e glicoproteine, e viene sintetizzato dall'enzima *galattosil- α -1,3-galattosil-sintetasi*. Nei mammiferi primati (uomo e scimmie del Vecchio Mondo) a causa di una mutazione genetica con perdita del gene GGTA1 (con significato di vantaggio evolutivistico verso la protezione da patogeni) l'alpha-gal non viene espresso e, pertanto, viene riconosciuto come *non-self*. Fin dagli anni '80 sono state dimostrate IgG, IgM, e IgA verso alpha-gal, che possono proteggere dalle parassitosi, ma sono anche una delle principali cause di rigetto degli xeno-trapianti ¹.

Tuttavia non è ancora chiaro cosa determini la produzione di IgE specifiche verso alpha-gal (sIgE- α -gal) e le successive reazioni allergiche contro farmaci o alimenti prima tollerati. Nella maggior parte dei casi vi è però un'anamnesi positiva per un morso di zecca nel periodo precedente l'insorgenza dei sintomi allergici, ed è stata osservata una maggiore concentrazione di casi in determinate aree di distribuzione di alcuni tipi di zec-

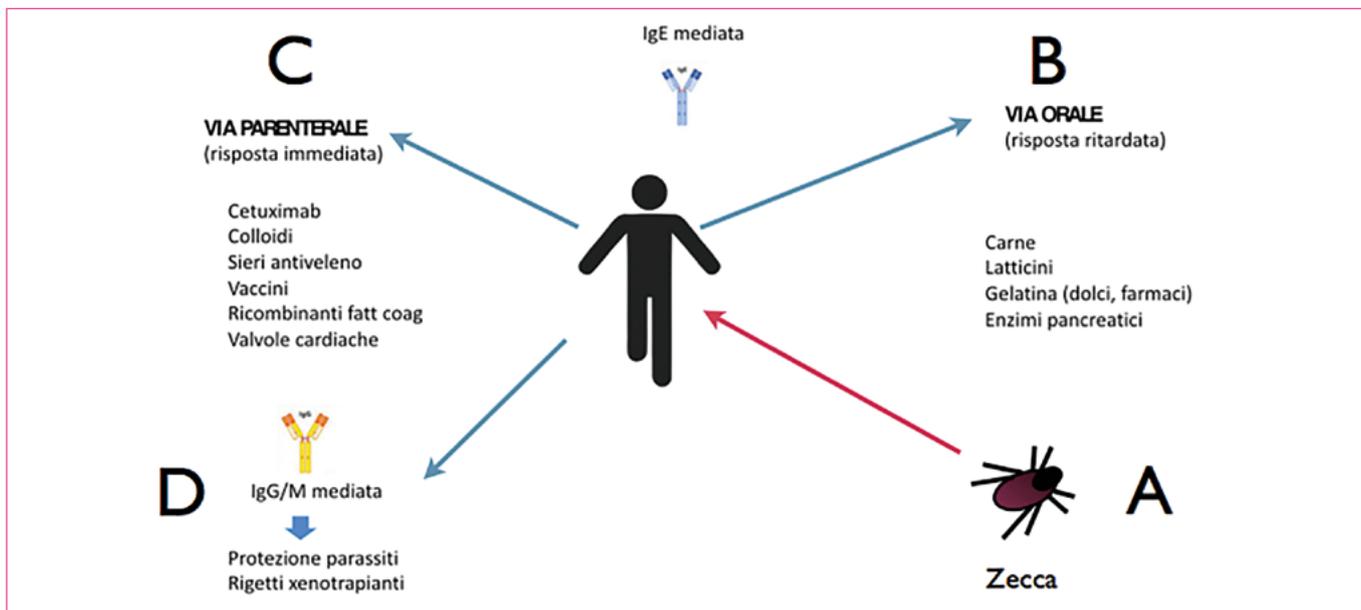


FIGURA 2. Sindrome da alpha-gal (AGS). La AGS è caratterizzata da un'allergia IgE mediata contro alpha-gal (galattosio- α -1,3-galattosio). Il morso di zecca (A, alla base dello figura) viene considerato la più frequente e importante via di sensibilizzazione, rendendo la AGS la prima allergia classificata come "malattia trasmessa da zecca". Nella parte destra (B), invece, si colloca l'allergia IgE mediata di tipo alimentare determinata dal consumo di carne e derivati di mammiferi contenenti alpha-gal. Nella parte superiore sinistra (C) si evidenzia come l'esposizione a farmaci derivati da cellule e tessuti di mammiferi (cetuximab, antidoti a veleni, gelatina) possa indurre una allergia IgE mediata a farmaci, mentre nella parte inferiore sinistra (D) si evidenzia come la produzione di IgG possa correlarsi con il rigetto di xeno-trapianti e il deterioramento delle valvole cardiache biologiche (da Hilger et al., mod.) ².

che: negli Stati Uniti d'America (USA): "Lone Star" *Amblyomma americanum*; in Australia: *Ixodes holocyclus*; in Europa: *Ixodes ricinus*; in Asia: *Ixodes nipponiensis* (Fig. 2).

Fonti biologiche di alpha-gal

L'alpha-gal viene espresso in tutti i mammiferi non primati (manzo, maiale, alce, renna, agnello, ma anche piccoli mammiferi come scoiattoli o castoro) e si trova nelle carni, negli organi interni, nei derivati (come latte e latticini). L'alpha-gal è resistente al calore e alla lisi pepsinica³ ed è quindi presente anche in prodotti sottoposti a processi industriali come alimenti (soprattutto gelatina contenuta in salse, marshmallow, addensanti per yogurt o creme, caramelle, preparati pronti) e farmaci (anticorpi monoclonali, vaccini, ricombinanti per i sostituti dei fattori della coagulazione, enzimi pancreatici, anticoagulanti, capsule, sciroppi, spray nasali), e anche negli antidoti per veleno di serpente⁴.

L'alpha-gal si trova anche nella *carragenina* (o *carraghenina*) che è un derivato del carrageen. La carragenina è una gelatina molto utilizzata in ambito alimentare, farmaceutico e industriale, e viene ottenuta dalla bollitura di alcune alghe rosse (*Chondrus crispus* e *Gigartina Mamitosa*) dell'Atlantico settentrionale. La carragenina si presenta come una polvere di consistenza da fine a grossolana, incolore (a volte giallastra), inodore e insapore. Essa viene utilizzata come gelificante e chiarificante, negli spray per lucidare la frutta, in alcuni formaggi, come idratante per pesce e pollo conservati, nel tofu, nelle preparazioni per il latte formulato e nei dentifrici. Viene anche venduta pura in bustine, e nelle etichette alimentare viene identificata con la sigla E407. È importante ricordare che l'alpha-gal è presente anche nella valvole cardiache sostitutive di origine animale (porcina o bovina), e che la sensibilizzazione allergica è stata associata a una precoce degenerazione valvolare⁵ e a casi di anafilassi peri- e post-operatoria dopo sostituzione valvolare⁶ in soggetti con AGS. È stato inoltre osservato, nei pazienti sensibilizzati all'alpha-gal, un aumento dell'aterosclerosi e dell'instabilità delle placche ateromasiche, probabilmente dovuto alla produzione di sostanze infiammatorie con conseguente danno alle pareti vascolari, in particolare nei soggetti con meno di 65 anni⁷.

Alcuni dati recenti⁸ indicano che le sIgE- α -gal aumentano anche dopo puntura di imenotteri, in particolare in caso di punture multiple, con successiva diminuzione dopo 6-8 settimane. In questi soggetti è stato osservato

un aumento dell'allergene *Api m5* (molto più di *Api m1*), dipeptidil-peptidasi simile a un enzima presente nella saliva delle zecche.

In un altro studio⁹ è stato anche osservato che i pazienti con AGS, rispetto ai controlli, presentavano una maggiore incidenza di reazioni estese dopo puntura di insetto, un rischio 5 volte maggiore di essere sensibilizzati a uno dei 5 allergeni di veleni e un rischio 3,6 volte maggiore di essere allergici a più di un allergene di veleni. In questa popolazione il 30% dei pazienti allergici ad alpha-gal presentavano sensibilizzazione alla *Vespula Vulgaris*, a differenza della casistica presentata da Kutlu e Unal¹⁰ in cui la sensibilizzazione più comune era per ape (83%).

Sono, inoltre, in corso ricerche per verificare se altri parassiti di mammiferi (tra cui l'uomo) come i *Trombicula*, possano veicolare alpha-gal¹¹.

La storia della sindrome da alpha-gal

I primi *case reports* su una possibile associazione tra reazioni ritardate dopo ingestione di carne e precedente morso di zecca risalgono alla fine degli anni '80, quando Sandra Latimer nel 1989 descrisse dieci casi di reazioni ritardate dopo assunzione di carne di mammifero e osservò la correlazione con un morso di zecca avvenuto settimane o mesi prima del primo episodio. Queste osservazioni erano state presentate da Antony Deutsch alla Società Allergologica della Georgia e al *Center for Disease Control and Prevention* nel 1991, ma non sono state seguite nel breve periodo da altre pubblicazioni o raccomandazioni¹².

Nel 2006 alcuni ricercatori australiani presentarono in un abstract congressuale una *case series* di 25 pazienti con reazioni ritardate dopo assunzione di carne rossa, pubblicato poi nel 2007¹³. Quasi tutti i pazienti (24/25) ricordavano un morso di zecca e tutti presentavano prick test o IgE specifiche positive per carni rosse. Gli Autori avevano già ipotizzato in tale occasione la possibilità che la sensibilizzazione fosse contro una proteina salivare della zecca, cross-reattiva con alcune proteine contenute nelle carni rosse.

Dopo l'approvazione del cetuximab per il trattamento di neoplasie dell'area testa-collo e colon-retto, nel 2007 un gruppo di ricercati statunitensi¹⁴ aveva registrato una maggiore incidenza di reazioni da ipersensibilità a questo farmaco nei pazienti da loro arruolati. In particolare, nella popolazione proveniente dal North Carolina e

TABELLA I. Cronistoria delle evidenze scientifiche sulla sindrome da alpha-gal. sIgE- α -gal: IgE specifiche anti- α -gal.

| | Cronistoria | Bibliografia |
|------|---|--------------|
| 1989 | Sandra Latimer e Antony Deutsch, <i>case reports</i> in Georgia di allergia ritardata carne rossa e correlazione con precedente morso di zecca | 12 |
| 2007 | Van Nunen, <i>case reports</i> in Australia di allergia ritardata carne rossa, storia di morso di <i>Ixodes holocyclus</i> precedente esordio sintomi | 13 |
| 2007 | O'Neil, reazioni ipersensibilità cetuximab Sud-Est Stati Uniti, IgE specifiche? | 14 |
| 2007 | Qian, alpha-gal presente porzione F cetuximab | 15 |
| 2008 | Chung, presenza di IgE specifiche contro cetuximab prima dell'esposizione | 16 |
| 2009 | Commins, <i>case series</i> allergia ritardata carne rossa e correlazione morso zecca e aumento sIgE- α -gal | 17-18 |
| 2013 | Hamsted, dimostrazione presenza di alpha-gal nella saliva zecca | 19 |

dal Tennessee l'incidenza rilevata di reazioni da ipersensibilità al cetuximab era del 22% contro il 3% della popolazione proveniente da altre aree degli Stati Uniti (California, Boston). I ricercatori avevano individuato una precedente storia di allergia come principale fattore di rischio per lo sviluppo di queste reazioni e ipotizzato la presenza di IgE specifiche verso il cetuximab come responsabile delle reazioni osservate.

Sempre nel 2007 un altro gruppo di ricercatori aveva dimostrato come la porzione F del cetuximab fosse ricca di residui di alpha-gal¹⁵.

Nel 2008 Chung et al.¹⁶ hanno riportato che le IgE specifiche verso cetuximab erano presenti nella maggior parte dei pazienti prima dell'esposizione al farmaco, in particolare quelli provenienti dal Tennessee. Queste IgE specifiche erano inoltre indirizzate verso l'oligosaccaride alpha-gal, presente sul cetuximab.

Nel 2009 Commins et al.¹⁷ hanno pubblicato una casistica di soggetti afferenti all'Università della Virginia con reazioni allergiche di tipo ritardato dopo assunzione di carne rossa (manzo, maiale, agnello). La maggior parte di questi soggetti presentava positività delle sIgE- α -gal. Analizzando dei pazienti di controllo in località multiple, i ricercatori avevano osservato come vi fosse una particolare distribuzione di questi casi, sovrapponibile a quella dei soggetti che presentavano le reazioni da ipersensibilità al cetuximab. Nel tentativo di chiarire questa associazione, i pazienti erano stati valutati per escludere una serie di infestazioni parassitarie. Le indagini eseguite avevano dato esito negativo ma l'80% dei pazienti riportava un morso di zecca nel periodo precedente. Nello stesso periodo, inoltre, alcuni ricercatori di questo gruppo avevano notato un innalzamento dei propri livelli di sIgE- α -gal proprio dopo essere stati morsi ripetutamente

da zecche. A questo punto i ricercatori confermarono la correlazione tra le sIgE- α -gal e il morso di zecca, la cui tipologia è poi stata individuata nell'*Amblyomma Americanum* (più diffuso nell'area considerata e responsabile anche della febbre delle Montagne Rocciose)¹⁸.

Il cerchio si è chiuso nel 2013 quando il gruppo di ricercatori svedesi di Hamsten et al. ha dimostrato la presenza di alpha-gal nel tratto intestinale della zecca *Ixodes ricinus* e come sia il suo morso a inoculare la stessa nell'uomo con successiva produzione di sIgE- α -gal¹⁹. La cronistoria delle conoscenze scientifiche su alpha-gal e allergia a alpha-gal è riassunta nella Tabella I.

Dalla sensibilizzazione alla clinica

L'ingestione di cibi contenenti alpha-gal non è sufficiente da sola a produrre sensibilizzazione. L'intero meccanismo patogenetico che intercorre tra il morso di zecca, l'inoculazione dell'alpha-gal nell'uomo, la produzione di sIgE- α -gal e la successiva reazione allergica non è ancora del tutto delineato.

Nonostante alcuni studi abbiano dimostrato la presenza dell'alpha-gal nell'intestino delle zecche, non è chiaro come questo entri nella zecca. Una possibilità è che la zecca stessa produca l'alpha-gal, ma questa ipotesi sembra poco probabile perché nelle zecche manca l'enzima necessario per sintetizzarla. Un'altra ipotesi è che l'alpha-gal derivi da un precedente pasto della zecca su animale che la esprime, o una terza possibilità è che l'alpha-gal sia espressa da simbionti presenti nella saliva della zecca²⁰.

Un'altra questione non ancora chiarita è come il morso di zecca induca la produzione di sIgE- α -gal, e anche su questo aspetto sono state fatte alcune ipotesi²¹.

Un'ipotesi è che l'alpha-gal presente nella saliva della zecca, una volta inoculato, interagisca con le *Antigen Presenting Cells* (APC) e con i linfociti B stimolando direttamente la produzione sIgE- α -gal. Un'altra possibilità è che il morso di zecca inoculi sia l'alpha-gal che alcuni adiuvanti (molto discusso il ruolo della prostaglandina-E2) che determinano lo *switch* isotipico dei linfociti B da IgG/IgM- α -gal a sIgE- α -gal²².

Una terza ipotesi è che sia il morso della zecca, determinando un trauma della barriera cutanea o alterando il microbioma cutaneo, a indurre la produzione di molecole pro-allergiche come TSLP (linfopoietina timica stromale), IL-33, e IL-25 che determinano lo *switch* isotipico dei linfociti B²³ verso la produzione di sIgE- α -gal. A ogni modo, indubbiamente la cute rappresenta una porta d'ingresso con un micro-ambiente che favorisce lo *switch* sulle IgE e verso l'immunità TH-2²⁴.

Un ruolo importante sembra essere giocato anche dai basofili, grazie ai quali²⁵ tramite il test di attivazione è stato dimostrato il ritardo nella risposta immunologica

che si associa con il ritardo clinico della manifestazioni allergiche. È stata anche dimostrata un'alta concentrazione di basofili nella sede del morso di zecca^{26,27}.

I glicolipidi e le glicoproteine che esprimono l'alpha-gal, una volta ingeriti, vengono assorbiti nel tratto gastrointestinale, grazie alla produzione di chilomicroni che entrano nel sistema linfatico (tramite dotto toracico) e nel circolo sistemico (tramite vena cava superiore). Nelle 2-4 ore successive i chilomicroni passano da una dimensione di 400 nM fino ai 20 nM nel caso delle LDL (*low-density lipoproteins*). Con queste dimensioni le particelle riescono ad attraversare il tessuto interstiziale della cute o delle pareti arteriose e ad attivare i mastociti tissutali e i basofili. Una volta effettuato il cross-link con i complessi \neq IgE-Fc ϵ -RI su basofili e mastociti, si attiva la loro degranulazione e la reazione IgE mediata. Il tempo necessario per questi processi può quindi spiegare il ritardo nella comparsa dei sintomi nella AGS da ingestione (Fig. 3).

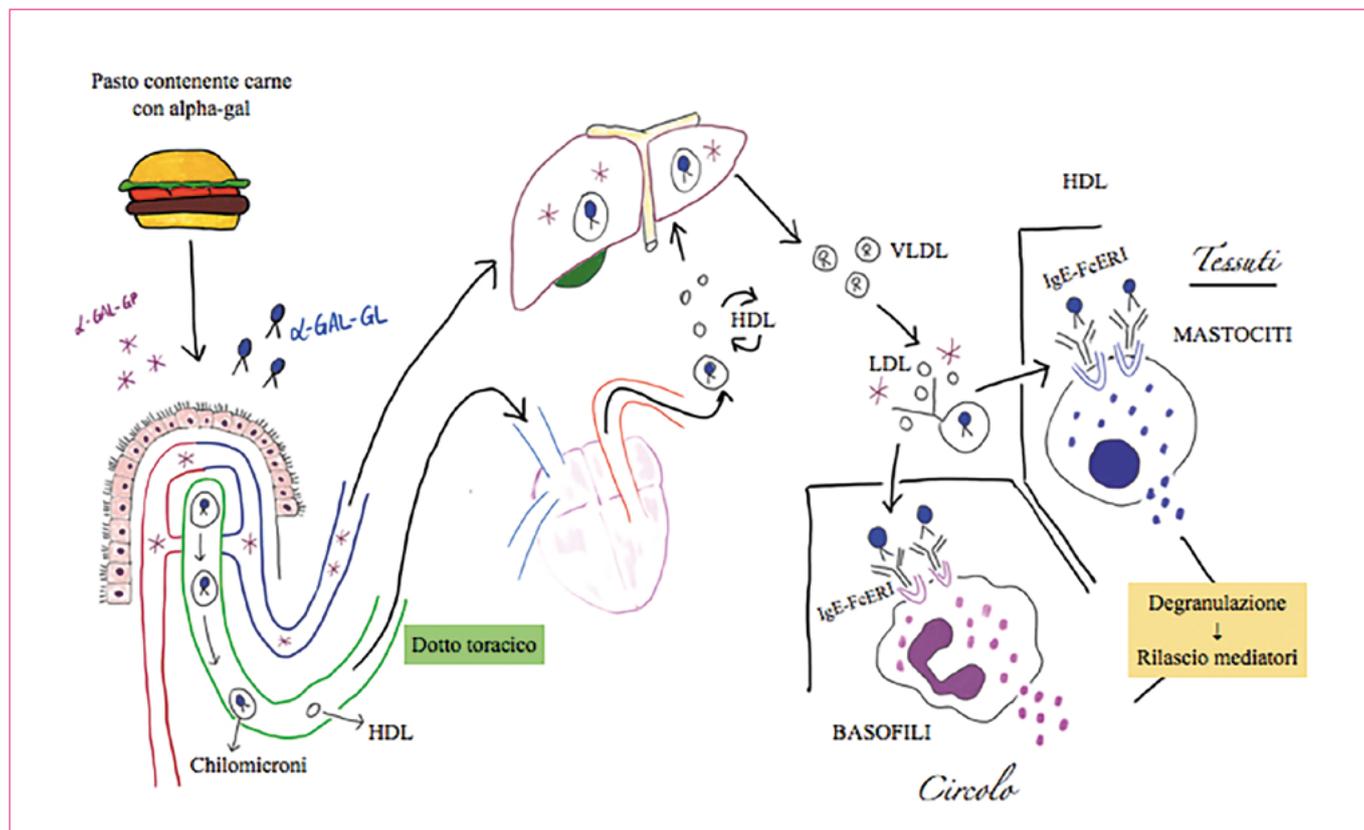


FIGURA 3. Assorbimento glicolipidi e risposta allergica (da Patel et al., mod. e da Wilson and Platts-Mills)^{28,29} (α -gal-GP: glicoproteine, α -gal-GL: glicolipidi).

Manifestazioni cliniche della AGS

La sensibilizzazione sembra avvenire tramite inoculazione di alpha-gal, verosimilmente con la puntura delle zecche, a cui può conseguire:

1. Una sensibilizzazione in assenza di manifestazioni cliniche: una bassa sensibilizzazione all'alpha-gal non determina sempre la comparsa di segni e sintomi. In uno studio condotto in Germania su soggetti adulti con aumentato rischio di morso di zecca (cacciatori, guardie forestali) la prevalenza di soggetti con sIgE- α -gal > 0,10 kUI/L era del 35% e con sIgE- α -gal > 0,35 kUI/L del 19,3%. Soltanto 5 pazienti però riferivano reazioni allergiche dopo ingestione di carne rossa o fragole, tutti con sIgE- α -gal > 0,35 kUI/L (8,6% del gruppo) ³⁰.
2. Una reazione allergica dopo ingestione di alimenti che contengono alpha-gal: questa allergia alimentare presenta sicuramente delle caratteristiche peculiari rispetto alle "classiche" allergie IgE-mediate: a) i sintomi dopo ingestione sono di solito di tipo ritardato (spesso dopo 3-6 ore, ma in alcuni casi entro 1 ora) ma sono clinicamente simili a quelli di tipo immediato (orticaria, angioedema, anafilassi, segni e sintomi gastrointestinali); b) non si presentano a ogni ingestione (ruolo co-fattori allergici); c) possono comparire dopo anni di tolleranza dell'alimento e anni dalla sensibilizzazione (morso di zecca) ². È importante
3. Una reazione allergica per inoculazione di sostanze (farmaci o vaccini) che contengono alpha-gal: in questo caso la via di sensibilizzazione è di tipo parenterale, con reazioni di tipo immediato con insorgenza più rapida. Il farmaco maggiormente implicato nella AGS è il cetuximab, un anticorpo monoclonale impiegato soprattutto nella terapia del cancro del colon. Le reazioni gravi da ipersensibilità riportate verso questo farmaco erano dovute a una preesi-

sottolineare come esista una notevole variabilità intra-individuale alla dose che scatena la reazione. Questa variabilità di risposta a stesse dosi e stesse modalità di preparazione può essere modulata dalla presenza di co-fattori come alcool, esercizio fisico e farmaci anti-infiammatori, che possono aumentare l'assorbimento dell'allergene. Un altro elemento correlato alla variabilità della risposta clinica è la diversa quantità di alpha-gal nei vari cibi, ad esempio nelle interiora il contenuto di alpha-gal è più alto. Inoltre, il consumo di carne grassa è stato associato a reazioni più gravi. Vi sono anche differenze inter-individuali nella suscettibilità ad alpha-gal: da pazienti che non presentano manifestazioni cliniche dopo ingestione di carne a pazienti che reagiscono a piccole quantità di allergeni presenti nel latte o in farmaci che contengono gelatina o dolciumi. Infine, i soggetti con mastocitosi sembrano reagire a dosi minori ²⁰.

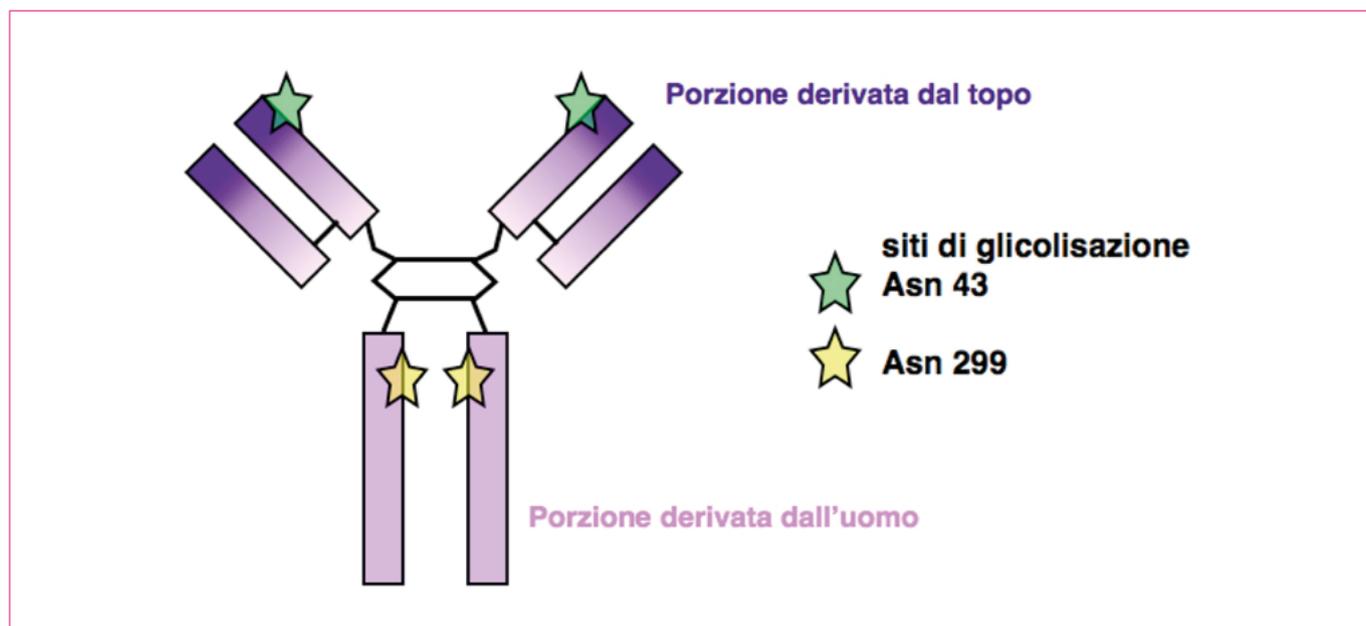


FIGURA 4. Struttura del cetuximab e suoi siti di glicosilazione.

stente sensibilizzazione ad alpha-gal contenuto nella porzione Fab della catena pesante di derivazione murina del cetuximab (Fig. 4). È interessante notare che questi pazienti non presentavano reazioni verso un altro tipo di cetuximab a derivazione da ovaio di criceti a causa della mancanza in questi animali della galattosil- α -1,3-galattosil-sintetasi³¹.

Anche i vaccini contenenti gelatina (che a sua volta può contenere alpha-gal) possono dare reazioni³². È stato segnalato un caso di un bambino di 5 anni con allergia ad alpha-gal diagnosticata 8 mesi prima che aveva presentato una reazione anafilattica 5 minuti dopo una seduta vaccinale multipla (morbillo-parotite-rosolia MPR, varicella, difterite-tetano-pertosse/antipolio inattivato). I prick test risultavano positivi per i vaccini MPR e la varicella, e per gelatina di maiale, e le sIgE- α -gal mostravano un aumento da 8,19 kUI/L a 26,9 kUI/L. I vaccini MPR e varicella dimostravano in studi *in vitro*³³ sia legame che deplezione delle sIgE- α -gal. Questi dati inducono quindi a suggerire una certa cautela nella somministrazione di vaccini contenenti gelatina ai soggetti con AGS.

- Una reazione allergica a successive punture di zecche. Le ripetute punture di zecche possono provocare reazioni locali ma anche reazioni sistemiche come l'anafilassi. Riportata prevalentemente in aree in cui le zecche sono endemiche come l'Australia³⁴, l'anafilassi da puntura di zecche ha particolari caratteristiche che la contraddistinguono: è più frequente in individui adulti > 50 anni, è tipicamente grave, si verifica se la zecca è rimossa o disturbata, ed è prevenibile se la zecca è uccisa *in situ*.

Caratteristiche cliniche e allergologiche dei soggetti con AGS

Studi su popolazioni adulte

In una survey condotta in Italia³⁵ sono stati raccolti 79 questionari che hanno identificato 49 casi di AGS, la maggior parte localizzati nel Nord Italia, con 9 casi allergia cetuximab e 40 casi allergia carne. La maggior parte dei pazienti ha riferito reazioni dopo ingestione di carne di manzo (75%) e con taglio "magro" (72,5% taglio muscolo). Il 22,5% ha riportato reazioni con ingestione di altri alimenti quali latte, gelatina caramelle, torta, e anche dopo infusione di plasma expander. Il 22,2% dei pazienti con allergia al cetuximab ricordava

un morso di zecca, e il 62,5% di quelli con allergia alla carne. I pazienti con allergia alla carne si presentavano con orticaria nel 65% dei casi, angioedema nel 2,5%, segni e sintomi gastrointestinali nel 20% e anafilassi nel 12,5%. La diagnosi era stata formalizzata con test intradermico positivo nell'88,9% dei pazienti con allergia al cetuximab, e con positività delle sIgE- α -gal nel 55,5% dei pazienti con allergia alla carne. Il 44,4% dei pazienti con reazioni al cetuximab ha riportato reazioni gravi.

Studi su popolazioni miste di adulti e bambini

Nello studio di Mabelane et al.³⁶ sono stati analizzati 131 soggetti in un'area rurale del Sud Africa (età 4-65 anni; 65% > 13 anni) con allergia ritardata dopo assunzione di carne. In questa casistica il sospetto diagnostico è stato confermato effettuando un test di provocazione orale su 114 pazienti di cui il 71,1% ha presentato una reazione allergica (con manifestazioni cliniche comparse tra 45-375 minuti). Nessun soggetto del gruppo di controllo che presentava sIgE- α -gal positive ha avuto reazioni allergiche. Nel gruppo di pazienti è emerso un dato clinico interessante che ha consentito agli Autori di evidenziare come la AGS possa presentarsi con diversi fenotipi: 21% ha lamentato solo crampi addominali (non vomito, rash o sintomi cardio-respiratori), e la maggior parte di questi erano femmine; 79% ha avuto combinazioni di segni e sintomi addominali (dolore, vomito, diarrea 77,7%), reazioni cute e mucose (prurito, orticaria, angioedema 53,1%) e manifestazioni cliniche (respiratorie o da ipoperfusione 4,9%). A parte questi diversi fenotipi, non è stata evidenziata nessuna differenza significativa per età, esposizione a infezioni, esordio dei sintomi, sensibilizzazione alpha-gal e rapporto sIgE- α -gal/sIgE totali.

Anche lo studio più recente di Wilson et al.³⁷ ha confermato i dati già noti. Su 35 bambini (5-18 anni) con reazioni allergiche ritardate alla carne, il 97% mostrava sIgE- α -gal > 0,35 kUI/L, il 100% ricordava un morso zecca negli ultimi 10 anni. Nell'89% dei casi i bambini avevano presentato orticaria, nel 49% anafilassi, e segni e sintomi gastrointestinali nel 66%. Nella maggior parte dei casi (89%) le manifestazioni cliniche erano iniziate oltre 2 ore dopo l'assunzione dell'alimento e nel 51% avevano richiesto un accesso in Pronto Soccorso. In questo studio è interessante notare come le sIgE- α -gal del gruppo di adulti analizzati erano più elevate di quelle del gruppo pediatrico, ma quest'ultimo presentava un rapporto sIgE- α -gal/IgE totali che comunque si avvicinava o superava il 10%. Anche in questa casistica sono emersi

TABELLA II. Caratteristiche cliniche e allergologiche di *case series* di AGS in età pediatrica.

| | B | N° | Età (anni) | IgE tot | slgE | Manifestazioni cliniche % | | | | |
|-----------|----|----|------------|---------|-------|---------------------------|------------|------------|------------|----|
| | | | | kUI/L | kUI/L | Orticaria | Angioedema | Sintomi GI | Anafilassi | ER |
| Wilson | 37 | 35 | 13 | 170 | 8,2 | 93 | // | 66 | 49 | 51 |
| Kennedy | 39 | 51 | 12 | 147 | 8 | 92 | 31 | 64 | 44 | 50 |
| Donaldson | 40 | 42 | 9,95 | // | 2,9 | 78 | 21,9 | 17 | 29,2 | 32 |

due diversi fenotipi, che mostravano livelli di slgE- α -gal più elevati nei pazienti con orticaria/anafilassi rispetto a quelli con soli segni e sintomi gastro-intestinali, con una significatività dal punto di vista statistico ($p = 0,002$). Non è stata evidenziata alcuna associazione tra i livelli di slgE- α -gal e severità della reazione, né con lo stato atopico dei soggetti. È stata invece rilevata un'associazione significativa tra i soggetti con AGS e il gruppo ematico: rispetto alla media nazionale USA il gruppo B o AB (16,3%) era presente nel 9% dei soggetti con slgE- α -gal positive e nel 14,3% con slgE- α -gal negative.

Alcuni autori hanno anche riportato pazienti che, dopo iniziali segni e sintomi solo gastro-intestinali, in seguito a nuovi morsi di zecca hanno avuto reazioni con successivo interessamento anche della cute o perfino anafilassi 38. Potrebbe pertanto essere possibile, concludono, che il dolore addominale isolato sia una caratteristica sotto-risportata e sotto-diagnostica della AGS.

Studi su popolazioni di bambini

Il primo studio su una casistica pediatrica è stato pubblicato nel 2013 da Kennedy et al. ³⁹ su un gruppo di 51 bambini (età 4-17 anni) con storia clinica di orticaria, angioedema o anafilassi ritardate dopo ingestione di carne rossa. La maggior parte di questi bambini (88%) mostrava slgE- α -gal positive, il 92% aveva presentato orticaria, il 31% angioedema, il 64% sintomi intestinali e il 44% anafilassi. Per la gravità dei sintomi metà dei

bambini era stata condotta presso un Pronto Soccorso e il 19% aveva necessitato di adrenalina. La totalità dei genitori aveva riferito un morso di zecca nel periodo precedente la comparsa dei segni e sintomi, e l'87% ricordava il morso di zecca per la particolare persistenza di iperemia e prurito nella sede del morso. 34/45 bambini avevano anche slgE positive per latte, ma l'analisi molecolare per le singole proteine del latte (Bos d 4, Bos d 5, Bos d8) non evidenziava positività nella maggior parte dei bambini di questo gruppo. La conferma che la positività al latte era dovuta ad alpha-gal era ottenuta con la dimostrazione che eliminando la frazione alpha-gal dai sieri si eliminava anche la positività al latte.

Lo studio di Donaldson e Le ⁴⁰ riporta la prevalenza (3,3%) in un periodo di 5 anni (2014-2018) in bambini del Missouri con diagnosi di allergia alimentare. Le caratteristiche cliniche della AGS concordano con gli studi precedenti: orticaria nel 78%, anafilassi nel 29%, angioedema nel 21%, sintomi gastrointestinali nel 17%, con necessità di accesso al Pronto Soccorso nel 32% dei casi, e sottolinea l'importanza di ricercare la AGS nei pazienti con allergia ritardata alla carne. Le caratteristiche cliniche e allergologiche di *case series* di pazienti in età pediatrica con AGS sono brevemente riassunte nella Tabella II (B: bibliografia, slgE = slgE- α -gal).

Recentemente sono stati anche pubblicati alcuni *case reports* di pazienti in età pediatrica con AGS, brevemente riassunti nella Tabella III.

TABELLA III. Caratteristiche cliniche e allergologiche di *case reports* di AGS in età pediatrica.

| | Bibliografia | Età/anni | Manifestazioni cliniche | PT carne | slgE- α -gal (kUI/L) |
|---------------|--------------|----------|-------------------------|----------|-----------------------------|
| Khoury | 41 | 8 | Orticaria | nt | 49,6 |
| Yucel | 42 | 10 | Anafilassi | nt | 5,2 |
| Kinoshita | 43 | 6 | DAR/orticaria | nt | pos* |
| Keles | 44 | 7 | Orticaria | POS | 2,87 |
| Martin-Lazaro | 45 | 14 | Orticaria | POS | 1,04 |

* Valori non specificati.

Differenze adulti/bambini

La AGS presenta delle caratteristiche differenti nella popolazione pediatrica rispetto a quella adulta. I bambini sembrano presentare meno frequentemente AGS (13% nella casistica di Wilson et al.³⁷, 35% in quella di Mabelane et al.³⁶), hanno livelli di sIgE- α -gal inferiori (anche se non vi è poi alcuna differenza nel timing o nella natura della reazione o nella esposizione al morso di zecca), presentano più spesso un numero limitato di alimenti scatenanti con una predominanza dei sintomi gastro-intestinali e una particolare rilevanza dell'esercizio fisico come co-fattore allergico⁸.

Fattori di rischio

Vi sono alcuni fattori di rischio, di tipo sia ambientale che personale, che sembrano essere associati a un maggior rischio di sviluppare la AGS^{8,46}:

- lavori e attività all'aperto (ad es. guardie forestali, cacciatori, escursionisti) e condizioni ambientali che favoriscono sviluppo e diffusione di zecche;
- gruppo ematici non-B;
- presenza di co-fattori allergici (ad es. farmaci, alcool, esercizio);
- età: questa sembra dipendere dalla popolazione osservata: in alcune coorti sono soggetti più adulti, mentre nella popolazione dello studio di Mabelane et al. sono soggetti di età più giovane, forse per una più precoce esposizione ambientale³⁶;
- atopia: non è ancora stata ben chiarita l'associazione⁴⁷;
- allergia al gatto: è stato evidenziato come l'epitopo alpha-gal si trovi anche sulle IgA-IgM del gatto e sulla forfora di gatto, implicando una possibile associazione tra AGS e sensibilizzazione all'epitelio di gatto. Tuttavia, gli studi non sono concordi su questa possibilità⁴⁸;
- tipo di carne assunta (frattaglie versus muscolo): Morriset et al. hanno dimostrato una correlazione tra

il tipo di carne e la capacità inibitoria di legame di alpha-gal, evidenziando come il rene sia quello con maggior contenuto di alpha-gal⁴⁹;

- modalità di assunzione: le reazioni sembrano più gravi con esposizione parenterale rispetto all'ingestione orale.

Fattori protettivi

Il gruppo sanguigno B/AB sembra essere invece un fattore di tipo protettivo⁴⁶. Questo viene spiegato dalla similarità fra la struttura dell'alpha-gal e l'antigene B del sistema ABO. L'unica differenza è la presenza di un residuo di fucosio sull'antigene B. Molti studi hanno evidenziato come i soggetti con gruppo B o AB siano sotto-rappresentati nelle casistiche di pazienti con AGS e che producono anche meno sIgE- α -gal⁵⁰⁻⁵².

Diagnosi

La diagnosi, come per le altre malattie allergiche, si basa sulla storia clinica e sui test allergologici (test cutanei, test *in vitro*, test di provocazione orale).

La storia clinica

1. Valutare se i segni e sintomi presentati avvengono per ingestione o somministrazione di sostanze per via parenterale: le reazioni allergiche da ingestione sono tipicamente di tipo ritardato con comparsa dei sintomi dopo almeno 2 ore dalla assunzione di carne rossa (ad es. manzo, maiale, agnello). In alcune occasioni le manifestazioni possono essere atipiche, con reazioni interessanti solo il sistema gastro-intestinale, o con reazioni immediate e gravi, in particolare dopo assunzione di interiora. Le reazioni da somministrazione di sostanze per via parenterale (ad es. cetixumab o vaccini) sono molto spesso immediate e gravi (Tab. IV).
2. Valutare se recentemente c'è stata una puntura di zecca e il tipo di reazione riportata.

TABELLA IV. Manifestazioni cliniche di AGS dopo ingestione o somministrazione per via parenterale.

| Ingestione | | Via parenterale | |
|---|--|--------------------------------------|--|
| Alimenti | Alimenti | Farmaci, vaccini | |
| Forma tipica: ++ ritardata (dopo 2-6 ore) ++ carne ++ sintomi cutanei + sintomi gastrointestinali + anafilassi | <i>Forma atipica:</i> solo sintomi gastrointestinali <i>Forme immediate</i> (< 1 ora) e gravi (ad es. dopo assunzione di interiora) | Reazioni di solito immediate e gravi | |

3. Numero di episodi e loro caratteristiche (ad es. latenza temporale, manifestazioni cliniche) in relazione alla sostanza ingerita.
4. Indagare la presenza di eventuali co-fattori (ad es. alcool, farmaci, sforzo fisico).
5. Importante pensare alla AGS da ingestione di carne per i casi di reazioni allergiche senza causa apparente: la AGS va sospettata in tutti i casi di orticaria o angioedema o anafilassi "idiopatici". Uno studio recente su adolescenti e adulti ha dimostrato come causa finale una AGS nel 33% dei casi di apparente anafilassi idiopatica⁵³. Anche i casi "nel cuore della notte" possono essere dovuti a una AGS: come ha dichiarato Erin McGintee "ogni volta che vedi un paziente che riferisce di essersi svegliato in mezzo alla notte con una reazione allergica, farai meglio a dimostrare che non si tratta di una AGS" (<https://alphagalinformation.org>).

I test allergologici

Non vi sono studi che abbiano valutato sensibilità e specificità dei test allergologici nella sola popolazione pediatrica, e nella maggior parte dei lavori pubblicati vengono utilizzati gli stessi cut-off per la positività dei test cutanei o la significatività delle sIgE- α -gal.

I test cutanei

Gli studi pubblicati hanno mostrato che i prick test commerciali con estratti di carne (manzo, maiale, agnello) presentano sensibilità troppo bassa per la diagnosi di AGS, e non sono pertanto consigliati¹⁷. Più utili sembrano essere i *prick by prick* con carne cotta, gelatina e cetuximab^{17,54}.

Da ricordare che se dovesse risultare positivo soltanto il *prick by prick* con carne di manzo, vanno controllate anche le singole proteine del latte vaccino, per escludere un'allergia al latte⁵⁵. Nello studio di Kennedy et al. è evidente come possano presentarsi positività per le proteine del latte vaccino in pazienti che assumono latte e derivati senza reazioni³⁹.

I test intradermici con estratti di carne vengono sconsigliati per l'elevato rischio di anafilassi. Alcuni studi suggeriscono un risultato più affidabile utilizzando il test intradermico con la gelatina^{54,56-58}.

Il dosaggio delle IgE specifiche

La maggior parte dei centri si affida al dosaggio delle IgE specifiche per alpha-gal. I kit commerciali a disposizione sono *Phadia-Thermofisher*[®] in Europa e *Viracor-Eurofins*[®] negli Stati Uniti. Vanno dosate sempre sia le sIgE- α -gal che le IgE totali.

Come evidenzia lo studio di Kennedy et al.³⁹, dobbiamo pensare alla AGS e dosare le sIgE- α -gal in quei bambini che si presentano con reazioni ritardate dopo assunzione di carne rossa o latticini, soprattutto in quelli con età > 5 anni e che in precedenza tolleravano tali alimenti. Anche in caso di persistente prurito e iperemia in sede di morso di zecca è utile dosare le sIgE- α -gal, per evidenziare una eventuale sensibilizzazione e allertare il paziente.

Per quanto riguarda il dosaggio delle IgE, viene suggerito dalle autorità scientifiche di considerare come positivi tutti i valori sIgE- α -gal > 0,1 kUI/L, che determinano una specificità del 92,3% e sensibilità del 100% in pazienti con quadro clinico di AGS⁸. Tuttavia, i valori che determinano una diagnosi più accurata sono sIgE- α -gal > 2 kUI/L e rapporto sIgE- α -gal/IgE totali > 2%⁵⁹; quelli che assicurano una probabilità del 95% di allergia alla carne sono sIgE- α -gal > 5,5 kUI/L e rapporto sIgE- α -gal/IgE totali > 2,1%³⁶.

Come suggerito da Commins et al.⁸ è sempre utile dosare le IgE specifiche per le proteine del latte vaccino, per epitelio di gatto, per le carni di mammifero (manzo, maiale), per gelatina di manzo e maiale. Da un punto di vista diagnostico si possono infatti avere dei dubbi in caso di pazienti con sIgE- α -gal positive con storia clinica negativa e nei pazienti senza sIgE- α -gal con storia clinica suggestiva⁵⁹. In questo ultimo caso è ragionevole testare le sIgE- α -gal per la sieralbumina di gatto (Fel d 2) per identificare i pazienti con sindrome gatto-maiale⁸ (Tab. V).

TABELLA V. Diagnosi differenziale fra AGS, allergia alla carne e sindrome gatto-maiale.

| | AGS | Allergia alla carne | Pork-cat syndrome |
|-------------|---|---|---|
| Allergene | Alpha-gal | Bos d 6, bos d 7, gal d 5 | Fel d 2 |
| Timing | Ritardata, 3-6 ore dopo ingestione | Rapida, entro 2 ore dalla ingestione | Rapida, entro 1 ora dalla ingestione |
| Sintomi | Orticaria, angioedema, sintomi GI, anafilassi | Meno severi, da orticaria, angioedema, dispnea, fino all'anafilassi | Meno severi, da sintomi gastrointestinali fino all'anafilassi |
| Popolazione | Adulti > bambini | Bambini | Adolescenti, adulti |

Non è stata trovata una correlazione fra sIgE- α -gal e gravità della reazione clinica⁸, né fra valori sIgE- α -gal e reazione immediata o tardiva³⁷.

Nei pazienti che necessitano di terapia con cetuximab potrebbe essere utile effettuare uno screening prima dell'avvio della terapia (anche se sono possibili reazioni anche in soggetti non sensibilizzati all'alpha-gal). In questi soggetti il dosaggio delle sIgE- α -gal mostra una sensibilità tra il 75-92% e una specificità del 90-92% ma non viene a tutt'oggi raccomandato⁶⁰.

Recentemente anche il test di attivazione dei basofili ha dimostrato un'utilità proprio nel differenziare i pazienti con AGS sintomatici da quelli con sola sensibilizzazione di laboratorio⁶¹. Tramite il test di attivazione dei basofili, Commins et al. hanno anche dimostrato come i basofili si attivino up-regolando CD63 a distanza di 3 ore o più nei pazienti sottoposti a test di scatenamento, in concomitanza con la comparsa dei sintomi cutanei²⁵. Inoltre, alcuni autori hanno anche dimostrato che i basofili posseggono dei recettori per le VLDL (*very low density lipoprotein*), le LDL che possono scatenare la loro degranulazione e il rilascio di istamina^{62,63}.

Il test di provocazione orale (TPO)

Il TPO può essere utile per confermare la AGS nei casi dubbi o in presenza di isolata positività delle sIgE- α -gal, ma non è ancora stato standardizzato, sia per le quantità che soprattutto per il tipo di carne da utilizzare.

Morriset et al.⁴⁹ hanno utilizzato un protocollo a dosi crescenti di rene di maiale, in tre giornate, raggiungendo una dose cumulativa di 965 mg il giorno 1, di 7 g il giorno 2 e di 150 g il giorno 3. Nello studio di Commins et al.²⁵ è stata inizialmente utilizzata carne di manzo, ma a causa di reazioni severe è stata poi sostituita con salsicce di maiale. Nello studio di Mabelane et al.³⁶ il TPO è stato condotto somministrando una quantità di salsiccia di manzo in relazione all'età (1 salsiccia di 63 g se peso corporeo < 30 kg; 2 salsicce se peso fra 30-60 kg e 3 salsicce se peso > 60 kg). In un case report di Caponetto et al.⁵⁷ sono stati utilizzati sia rene di maiale che carne di maiale e manzo, in associazione al test da sforzo. Nello stesso case report è stato effettuato anche un TPO con caramelle Haribo® che contengono gelatina di maiale⁵⁷, in quantità però difficili da proporre in età pediatrica (250 g), seguito da esercizio fisico.

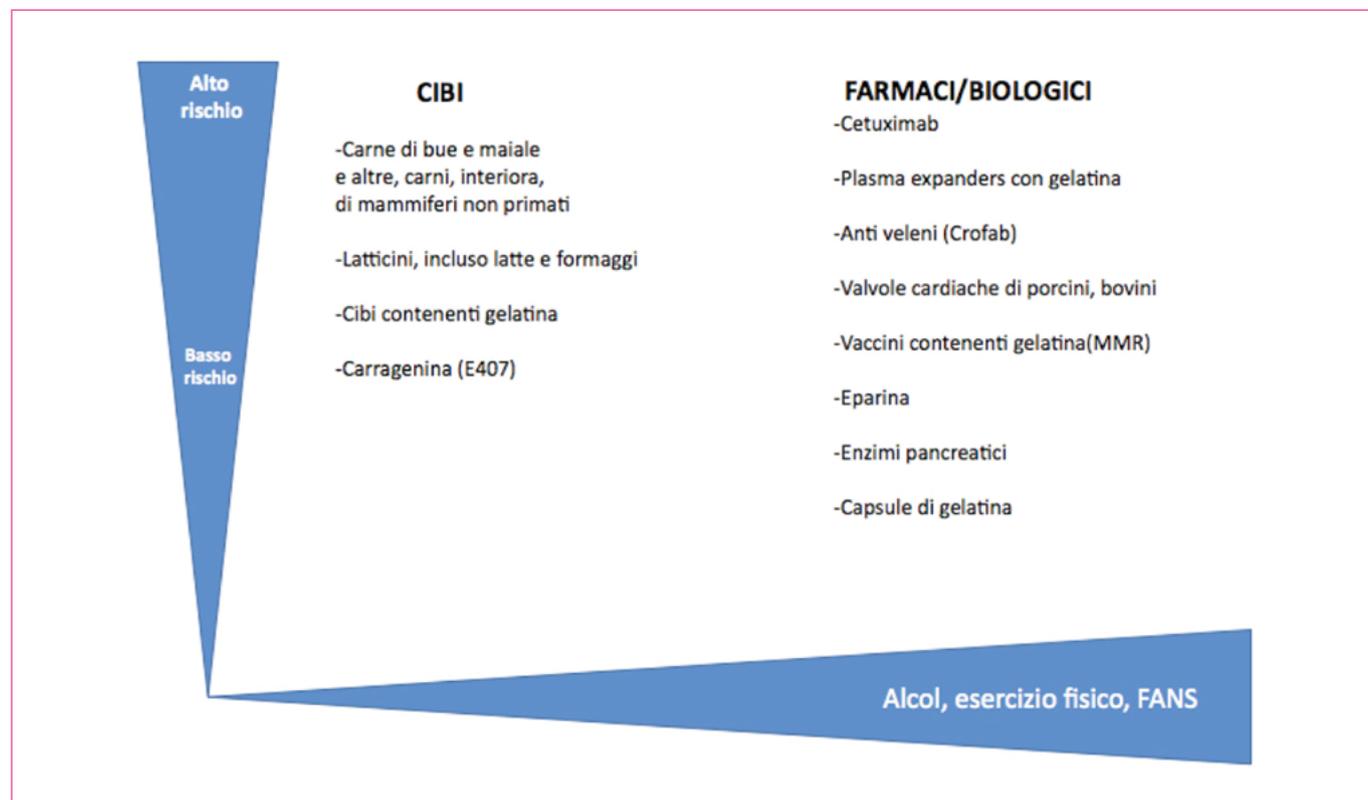


FIGURA 5. Rischio di reazioni con alimenti e farmaci nella AGS (da Platts-Mills et al., mod.)⁵⁹.

Il rapporto rischio/beneficio della procedura va sempre discusso con il paziente e con la sua famiglia per la possibilità di reazioni anche gravi al TPO.

Gestione clinica

Una volta formalizzata la diagnosi di AGS, è importante stabilire con il paziente la gestione della dieta, raccomandare di evitare ulteriori morsi di zecca e pianificare il trattamento in caso di reazione allergiche future.

La *dieta di esclusione alimentare* va graduata in relazione alla storia clinica e comprende l'eliminazione di tutte le carni di mammiferi non primati che includono manzo, maiale, agnello, capra, cavallo, coniglio, ma anche altri meno comuni come renna o bisonte, e piccoli mammiferi come lo scoiattolo. Va ricordato al paziente che vanno evitate sia le carni che i derivati, in particolare gli organi interni (ad es. milza, fegato), spesso utilizzati in preparati "campagnoli" o come *delikatessen* al ristorante e anche i grassi come lardo, i brodi pronti e la gelatina. Il paziente e/o i genitori, quando indicato, vanno istruiti alla lettura degli ingredienti perché spesso alimenti "innocui" possono contenere alpha-gal (come salse o preparati di gastronomia o dolci). In alcuni casi vanno evitati anche i latticini⁶⁴. In generale i livelli di rischio per alimenti e farmaci sono riportati nella Figura 5.

Vanno anche evitati *ulteriori morsi di zecca*, che possono far aumentare il titolo delle sIgE- α -gal e il rischio di sviluppare reazioni allergiche anche ad alimenti prima tollerati. Soprattutto in caso di residenza o attività lavorative o ludiche in zone ad alta presenza di zecche, il paziente e la famiglia vanno istruiti sul tipo di vestiario da utilizzare, sui prodotti repellenti, sul riconoscimento e la pronta rimozione della zecca in caso di morso.

Da un punto di vista teorico si potrebbe prendere in considerazione anche la desensibilizzazione orale; è stato infatti pubblicato un *case report* su una desensibilizzazione per carne di manzo⁴² effettuata su un bambino di 10 anni con 2 pregressi episodi anafilassi. Il paziente presentava IgE totali 92,5 kIU/L, IgE manzo 3,82 kUI/L, sIgE- α -gal 5,2 kUI/L (ratio 0,05), *prick by prick* con carne cotta/cruda manzo e agnello, latte e uovo negativi, ma positivi per cetuximab (3 mm). Il test di provocazione è risultato positivo dopo ingestione di una dose di 4 g di manzo cotto. Il protocollo di desensibilizzazione, effettuato in 24 giorni, ha consentito di raggiungere una dose di 120 g di carne cotta di manzo, da continuare ad assumere giornalmente per mantenere la tolleranza.

Prognosi

Non ci sono a oggi studi prospettici accurati sull'evoluzione della AGS. I livelli di sIgE- α -gal spesso decrescono in soggetti che riescono a evitare le punture di zecca, ma il grado del decremento varia da paziente a paziente¹⁷. Anche Kim et al.⁶⁵ hanno dimostrato che i livelli di sIgE- α -gal diminuiscono nel tempo se si evitano i morsi di zecca e che aumentano in caso di ripetuti morsi, anche se alcuni soggetti mostrano un declino nonostante morsi isolati. Questo confermerebbe l'ipotesi che non tutte le zecche riescono a indurre la produzione di sIgE- α -gal. Gli Autori sottolineano che è quindi importante rivalutare periodicamente i valori di sIgE- α -gal. Se al controllo dopo 12 mesi vi è una riduzione delle sIgE- α -gal < 0,35 kU/l o < 2% delle IgE totali e non ci sono state ingestioni accidentali/volontarie, si potrebbe proporre al paziente una eventuale reintroduzione (con carni a basso contenuto di grassi), che può essere tollerata nell'1-10% dei soggetti.

Unmet needs

La rarità della AGS, il ritardo diagnostico spesso osservato e la possibile sotto-diagnosi di questa allergia evidenziano come siano necessari maggiori studi. In particolare:

- studio epidemiologico di popolazione, con valutazione della prevalenza AGS in soggetti con allergia alla carne, con altre allergie alimentari/inalanti, con caratterizzazione secondo gruppo ematico ABO e con presenza di altre malattie (aterosclerosi?);
- determinazione della quantità allergene contenuto nelle varie sostanze (carne, cetuximab ecc.);
- analisi del meccanismo effettivo per cui la reazione avviene in maniera ritardata rispetto all'ingestione dell'alimento;
- valutazione del timing e co-fattori allergici (sforzo, esercizio fisico) ma anche importanza della cottura dell'alimento, del ruolo degli altri ingredienti e dei fattori ambientali concomitanti;
- valutazione dell'effetto dose-risposta;
- valutazione a lungo termine della storia naturale, e in particolare determinare se è possibile identificare precocemente la sensibilizzazione ed evitare reazioni future severe/anafilattiche;
- identificazione dei soggetti a rischio e valutazione dell'utilità dello screening nei soggetti a rischio;
- standardizzazione dei protocolli dei test di provocazione e desensibilizzazione;
- standardizzazione e raccolta dati per valutazione sensibilità, specificità e predittività dei test diagnostici in età pediatrica.

Conclusioni

La AGS è un'allergia rara, atipica e spesso sotto diagnosticata, meno frequente in età pediatrica, ma che può interessare i bambini in particolare se residenti in zona ad alta diffusione di zecche associate alla AGS. Di solito consegue all'assunzione di carne e ha un'insorgenza ritardata (2-6 ore dal pasto), ma si può verificare dopo somministrazione di farmaci contenenti alpha-gal o vaccini contenenti gelatina (che a sua volta può contenere alpha-gal). La diagnosi si basa sulla storia clinica e la determinazione delle sIgE- α -gal. È importante tenere sempre presente la possibilità che il paziente con orticaria o anafilassi idiopatica o con caratteristiche temporali "anomale" sia sensibilizzato per alpha-gal e che quindi sia meritevole di approfondimento diagnostico. La storia naturale non è ben nota. La gestione si basa sull'evitamento dei morsi di zecca e sulla esclusione ragionata degli alimenti e delle sostanze che contengono alpha-gal.

Bibliografia

- 1 Galili U. The alpha-gal epitope and the anti-Gal antibody in xenotransplantation and in cancer immunotherapy. *Immunol Cell Biol* 2005;83:674-686. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1711.2005.01366.x>
- 2 Hilger C, Fisher J, Wölbing F, et al. Role and Mechanism of galactose-alpha-1,3-galactose in the elicitation of delayed anaphylactic reactions to red meat. *Curr Allergy Asthma Reports* 2019;19:3-14. <https://doi.org/10.1007/s11882-019-0835-9>
- 3 Apostolovic D, Krstic M, Mihailovic J, et al. Peptidomics of an in vitro digested α -Gal carrying protein revealed IgE-reactive peptides. *Scientific Reports* 2017;7:5201. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05355-4>
- 4 Straesser ML. α -Gal on Crotalidae-polyvalent Fab antivenom (CroFab): investigating the relevance to immediate hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:1015-1017. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.10.026>
- 5 Hawkins RB, Frischtak HL, Kron IL, et al. Premature bioprosthetic aortic valve degeneration associated with allergy to galactose-alpha-1,3-galactose. *J Card Surg* 2016;31:446-448. <https://doi.org/10.1111/jocs.12764>
- 6 Mozzicato SM, Tripathi A, Posthumus JB, et al. Porcine or bovine valve replacement in 3 patients with IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:637-638. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2014.04.016>
- 7 Wilson JM, Nguyen At, Schuyler AJ, et al. IgE to the mammalian oligosaccharide galactose- α -1,3-galactose is associated with increased atheroma volume and plaques with unstable characteristics-brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018;38:1665-1669. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.118.311222>
- 8 Commins SP. Diagnosis & management of alpha-gal syndrome: lessons from 2,500 patients. *Expert Rev Clin Immunol* 2020;16:667-677. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1782745>
- 9 Choudhary S, Jerath MR, Commins SP. Venom allergy is increased in alpha-gal allergy: shared environmental or immunologic factors? *J Allergy Clin Immunology* 2018;141(suppl):AB199. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.12.631>
- 10 Kutlu A, Unal D. Mammalian meat allergy accompanied by venom allergy: a review of 12 cases. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2019;18:584-588. <https://doi.org/10.18502/ijaa.v18i5.1928>
- 11 Stoltz LP, Cristiano LM, Dowling APG, et al. Could chiggers be contributing to the prevalence of galactose-alpha-1,3-galactose sensitization and mammalian meat allergy? *J Allergy Clin Immunol Practice* 2019;7:664-666. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.07.014>
- 12 Steinke JW, Platts-Mills TAE, Commins SP. The alpha gal story: Lessons learned from connecting the dots. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:589-597 <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.12.1947>
- 13 Van Nunen SA, Fernando SL, Clarke LR, et al. The association between Ixodes holocyclus tick bite reactions and red meat allergy [abstract]. *Intern Med J* 2007;37(Suppl 5):AB132.
- 14 O' Neil BH, Allen R, Spigel DR, et al. High incidence of cetuximab-related infusion reactions in Tennessee and North Carolina and the association with atopic history. *J Clin Oncol* 2007;25:3644-48. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.7812>
- 15 Qian J, Liu T, Yang L, et al. Structural characterization of N-linked oligosaccharides on monoclonal antibody cetuximab by the combination of orthogonal matrix assisted laser desorption/ionization hybrid quadrupole-quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry and sequential enzymatic digestion. *Anal Biochem* 2007;364:8-18. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2007.01.023>
- 16 Chung CH, Beloo Mirakhur B, Chan E, et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008;358:1109-1117. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa074943>

- ECM FAD**
- 17 Commins SP, Satinover SM, Hosen J, et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose α -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:426-433. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.10.052>
 - 18 Commins SP, James HR, Kelly EA, et al. The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose- α -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1286-1293. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.019>
 - 19 Hamsten C, Starkhammar M, Tran TAT, et al. Identification of galactose-a-1,3-galactose in the gastrointestinal tract of the tick *Ixodes ricinus*; possible relationship with red meat allergy. *Allergy* 2013;68:549-52. <https://doi.org/10.1111/all.12128>
 - 20 Platts-Mills TAE, Commins SP, Biedermann T, et al. On the cause and consequences of IgE to galactose-a-1,3-galactose: a report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Workshop on Understanding IgE-Mediated Mammalian Meat Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:1061-1071. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.047>
 - 21 De la Fuente J, Pacheco I, Villar M, et al. The alpha-gal syndrome: new insights into the tick-host conflict and cooperation. *Parasites Vectors* 2019;12:154-158. <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3413-z>
 - 22 Chandrasekhar JL, Cox KM, Loo WM, et al. Cutaneous exposure to clinically relevant lone star ticks promotes IgE production and hypersensitivity through CD4(1) T cell- and MyD88-dependent pathways in mice. *J Immunol* 2019;203:813-824. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801156>
 - 23 Iweala OI, Nagler CR. The microbiome and food allergy. *Annu Rev Immunol* 2019;37:377-403. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042718-041621>
 - 24 Harrison OJ, Linehan JL, Shih HY, et al. Commensal-specific T cell plasticity promotes rapid tissue adaptation to injury. *Science* 2019;363:eeat6280. <https://doi.org/10.1126/science.aat6280>
 - 25 Commins SP, James HR, Stevens W, et al. Delayed clinical and ex vivo response to mammalian meat in patients with IgE to galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:108-115. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.01.024>
 - 26 Hashizume H, Fujiyama T, Umayahara T, et al. Repeated *Amblyomma testudinarium* tick bites are associated with increased galactose-alpha-1,3-galactose carbohydrate IgE antibody levels: a retrospective cohort study in a single institution. *J Am Acad Dermatol* 2018;78:1135-41. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.12.028>
 - 27 Schmidle P, Reidenbach K, Kugler C, et al. Recall urticaria - a new clinical sign in the diagnosis of alpha-gal syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:685-686. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.08.026>
 - 28 Patel C, Iweala OI. "Doc, will I ever eat steak again?": diagnosis and management of alpha-gal syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2020;32:816-824. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000955>
 - 29 Wilson JM, Platts-Mills TAE. The oligosaccharide galactose- α -1,3-galactose and the α -gal syndrome: insights from an epitope that is causal in immunoglobulin E-mediated immediate and delayed anaphylaxis. *EMJ Allergy Immunol* 2018;3:89-98.
 - 30 Fischer J, Lupberger E, Hebsaker J, et al. Prevalence of type I sensitization to alpha-gal in forest service employees and hunters. *Allergy* 2017;72:1540-47. <https://doi.org/10.1111/all.13156>
 - 31 Chinuki Y, Morita E. Alpha-gal-containing biologics and anaphylaxis. *Allergology International* 2019;68:296-300. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.04.001>
 - 32 Kelso JM, Greenhawt MJ, Li JT, et al. Adverse reactions to vaccines practice parameter 2012 update. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:25-43. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.04.003>
 - 33 Stone CA Jr, Commins SP, Choudhary S, et al. Anaphylaxis after vaccination in a pediatric patient: further implicating alpha-gal allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:322-324 <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.06.005>
 - 34 Van Nunen S. Tick-induced allergies: mammalian meat allergy, tick anaphylaxis and their significance. *Asia Pac Allergy* 2015;5:3-16. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2015.5.1.3>
 - 35 Villalta D, Cecchi L, Farsi A, et al. Galactose- α -1,3-galactose syndrome: an Italian survey. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2017;49:263-269. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.35>
 - 36 Mabelane T, Basera W, Botha M, et al. Predictive values of alpha-gal IgE levels and alpha-gal IgE: total IgE ratio and oral food challenge proven meat allergy in a population with a high prevalence of reported red meat allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:841-849. <https://doi.org/10.1111/pai.12969>

- ³⁷ Wilson JM, Schuyler AJ, Workman L, et al. Investigation into the alpha-gal syndrome: characteristics of 261 children and adults reporting red meat allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2348-2358. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.03.031>
- ³⁸ Levin M, Apostolovic D, Biedermann T, et al. Galactose-alpha-1,3-galactose phenotypes: Lessons from various patient populations. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;122:598-602. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.03.021>
- ³⁹ Kennedy JL, Stallings AP, Platts-Mills TA, et al. Galactose-alpha-1,3-galactose and delayed anaphylaxis, angioedema, and urticaria in children. *Pediatrics* 2013;131:e1545-e1552. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-2585>
- ⁴⁰ Donaldson B, Le MN. The clinical presentation of α -gal allergy among pediatric patients with food allergy in southwest Missouri. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:524-525. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.08.022>
- ⁴¹ Khoury JK, Khoury NC, Schaefer D, et al. A tick-acquired red meat allergy. *Am J Emerg Med* 2018;36:341.e1-341.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.10.044>
- ⁴² Yucel E, Sipahi Cimen S, Varol S, et al. Red meat desensitization in a child with delayed anaphylaxis due to alpha-gal allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:771-773. <https://doi.org/10.1111/pai.13092>
- ⁴³ Kinoshita M, Newton S. Alpha-gal allergy in a 6-year-old male: a case report. *J Nepal Med Assoc* 2019;57:379-381. <https://doi.org/10.31729/jnma.4557>
- ⁴⁴ Keleş S, Mehmet Gündüz M. Alpha gal specific IgE positivity due to tick bites and red meat allergy: the first case report in Turkey. *Turk J Pediatr* 2019;61:615-617. <https://doi.org/10.24953/turkjped.2019.04.023>
- ⁴⁵ Martin-Lazaro J, Núñez-Orjales R, González-Guzmán LA, et al. Galactose-alpha-1,3-galactose (alpha-gal) allergy: first pediatric case in a series of patients in Spain. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2020;48:251-258. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.07.004>
- ⁴⁶ Cabezas-Cruz A, Hodžić A, Román-Carrasco P, et al. Environmental and molecular drivers of the α -gal syndrome. *Front Immunol* 2019;10:1210. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01210>
- ⁴⁷ Commins SP, Kelly LA, Rönmark E, et al. Galactose-a-1,3-galactose-specific IgE is associated with anaphylaxis but not asthma. *Am J Respir Critical Care Med* 2012;185:723-730. <https://doi.org/10.1164/rccm.201111-2017OC>
- ⁴⁸ Gonzalez-Quintela A, Laursen ASD, Vidal C, et al. IgE antibodies to alpha-gal in the general adult population: relationship with tick bites, atopy, and cat ownership. *Clin Exp Allergy* 2014;44:1061-1068. <https://doi.org/10.1111/cea.12326>
- ⁴⁹ Morisset M, Richard C, Astier C, et al. Anaphylaxis to pork kidney is related to IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *Allergy* 2012;67:699-704. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02799.x>
- ⁵⁰ Rispens T, Derksen NIL, Commins SP, et al. IgE production to α -gal is accompanied by elevated levels of specific IgG1 antibodies and low amounts of IgE to blood group B. *PLoS One* 2013;8:e55566. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055566>
- ⁵¹ Hamsten C, Tran TA, Starkhammar M, et al. Red meat allergy in Sweden: association with tick sensitization and B-negative blood groups. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1431-1434. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.07.050>
- ⁵² Brestoff JR, Tesfazghi MT, Zaydman MA, et al. The B antigen protects against the development of red meat allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1790-1791. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.02.010>
- ⁵³ Pattanaik D, Lieberman P, Lieberman J, et al. The changing face of anaphylaxis in adults and adolescents. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:594-597. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.07.017>
- ⁵⁴ Fischer J, Hebsaker J, Caponetto P, et al. Galactose-alpha-1,3-galactose sensitization is a prerequisite for pork-kidney allergy and cofactor-related mammalian meat anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:755-759. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.05.051>
- ⁵⁵ Fiocchi A, Restani P, Riva E, et al. Heat treatment modifies the allergenicity of beef and bovine serum albumin. *Allergy* 1998;53:798-802. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.1998.tb03977.x>
- ⁵⁶ Mullins RJ, James H, Platts-Mills TA, et al. Relationship between red meat allergy and sensitization to gelatin and galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1334-1342. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.02.038>
- ⁵⁷ Caponetto P, Fischer J, Biedermann T. Gelatin-containing sweets can elicit anaphylaxis in a patient with sensitization to galactose- α -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:302-303. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.01.007>
- ⁵⁸ Ebo DG, Faber M, Sabato V, et al. Sensitization to the mammalian oligosaccharide galactose-alpha-1,3-galactose (alpha-gal): experience in a Flemish case series. *Acta Clin Belg* 2013;68:206-209. <https://doi.org/10.2143/ACB.3278>

- ⁵⁹ Platts-Mills TAE, Li RC, Keshavarz B, et al. Diagnosis and Management of Patients with the α -Gal Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:15.e1-23.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.09.017>
- ⁶⁰ Maier S, Chung CH, Morse M, et al. A retrospective analysis of cross-reacting cetuximab IgE antibody and its association with severe infusion reactions. *Cancer Med* 2015;4:36-42. <https://doi.org/10.1002/cam4.333>
- ⁶¹ Mehlich J, Fischer J, Hilger C, et al. The basophil activation test differentiates between patients with alpha-gal syndrome and asymptomatic alpha-gal sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:182-189. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.06.049>
- ⁶² Gonen B, O'Donnell P, Post T, et al. Very low density lipoproteins (VLDL) trigger the release of histamine from human basophils. *Biochim Biophys Acta* 1987;917:418-424. [https://doi.org/10.1016/0005-2760\(87\)90121-4](https://doi.org/10.1016/0005-2760(87)90121-4)
- ⁶³ Virgolini I, Li S, Yang Q, et al. Characterization of LDL and VLDL binding sites on human basophils and mast cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:17-26. <https://doi.org/10.1161/01.atv.15.1.17>
- ⁶⁴ Commins SP. Invited commentary: alpha-gal allergy: tip of the iceberg to a pivotal immune response. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16:61. <https://doi.org/10.1007/s11882-016-0641-6>
- ⁶⁵ Kim MS, Straesser MD, Keshavarz B, et al. IgE to galactose- α -1,3-galactose wanes over time in patients who avoid tick bites. *JACI Pract* 2020;8:364.e2-367.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.08.045>

Caso clinico

Eosinofilia grave transitoria e produzione di autoanticorpi in una bambina con recente infezione da SARS-CoV-2. Descrizione di un caso

Mauro Calvani¹, Annamaria Bianchi¹, Serena Marangio²,
Valentina Pennetta², Fabio Midulla²

¹ UO Pediatria, Azienda ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma; ² Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma

PAROLE CHIAVE: SARS-CoV-2, eosinofilia grave, età pediatrica, autoimmunità

CORRISPONDENZA

Mauro Calvani
maurocalvani58@gmail.com

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

Come citare questo articolo: Calvani M, Bianchi A, Marangio S, et al. Eosinofilia grave transitoria e produzione di autoanticorpi in una bambina con recente infezione da SARS-CoV-2. Descrizione di un caso. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(03):21-24. <https://10.53151/2531-3916-5>

© 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>

ABSTRACT

SARS-CoV-2 è un coronavirus caratterizzato da un'elevata trasmissibilità, che causa una malattia respiratoria acuta, denominata COVID-19; è classicamente associato a eosinopenia. In questo articolo descriviamo il caso di una bambina di 11 anni che giunge alla nostra osservazione per diarrea, perdita di peso ed eosinofilia severa transitoria (fino a 7050/mm³; 49%), verificatasi successivamente a infezione da SARS-CoV-2. L'anamnesi e un esteso work up di indagini diagnostiche hanno permesso di escludere cause ematologiche primarie o un'eosinofilia secondaria. Nel corso del ricovero è stata rilevata inoltre la transitoria positività di alcuni autoanticorpi [IgG Anti-Saccaromyces Cerevisiae (ASCA) e anti-antigeni nucleari estraibili (ENA)]. In circa 2 mesi si è assistito a una risoluzione spontanea delle condizioni cliniche e dell'eosinofilia mentre gli anticorpi anti-nucleo (ANA) sono ancora positivi al follow-up di circa 6 mesi. In conclusione, il nostro caso clinico evidenzia che in età pediatrica, come in quella adulta, è possibile osservare una severa e transitoria eosinofilia con possibile produzione di autoanticorpi dopo l'infezione da SARS-CoV-2.

INTRODUZIONE

SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) è un coronavirus caratterizzato da un'elevata trasmissibilità, che causa una malattia respiratoria acuta, denominata COVID-19; è classicamente associato a eosinopenia¹. È comparso alla fine del 2019 a Wuhan ed è stato causa di un'emergenza pandemica. Esso provoca una grande variabilità di manifestazioni cliniche in chi vi entra in contatto e una severità di malattia molto eterogenea. I dati scientifici dimostrano che i bambini sono colpiti meno gravemente dal SARS-CoV-2 rispetto agli adulti, essendo solitamente asintomatici o sviluppando una malattia di lieve entità. Soprattutto i bambini con comorbidità preesistenti hanno una maggiore predisposizione a sviluppare una malattia critica². Nella letteratura corrente il COVID-19 è associato prevalentemente a eosinopenia: negli stadi iniziali della malattia, infatti, quest'ultima è frequentemente osservata e gli autori suggeriscono che potrebbe essere considerata come un biomarker precoce di infezione³. La persistenza dell'eosinopenia in

Abbreviazioni

AEC: conta assoluta degli eosinofili; ANCA: anticorpi anti citoplasma dei neutrofili; ECG: elettrocardiogramma; ECP: proteina cationica eosinofila; HE: ipereosinofilia; UTI: Unità di Terapia Intensiva; GB: globuli bianchi; PS: Pronto Soccorso.

questi pazienti è stata associata a un peggior outcome e, quindi, può essere utilizzata come fattore prognostico negativo^{4,5}. Al contrario, Fraisé et al. descrivono lo sviluppo di eosinofilia in pazienti con infezione grave da SARS-CoV-2, dopo alcuni giorni trascorsi in terapia intensiva⁶. Queste evidenze sono relative alla popolazione adulta.

DESCRIZIONE DEL CASO

Descriviamo il caso di una bambina di 11 anni che giunge alla nostra osservazione per la presenza di diarrea, vomito, perdita di peso (4 kg in 10 giorni) e il riscontro di eosinofilia agli esami ematochimici. La comparsa dei sintomi risaliva a 15 giorni prima, il tutto in assenza di febbre. Tre giorni dopo la comparsa della suddetta sintomatologia, veniva eseguito un tampone nasofaringeo molecolare che risultava positivo per SARS-CoV-2; la paziente si negativizzava dodici giorni dopo, quando veniva condotta al nostro Pronto Soccorso per la persistenza dei sintomi. All'ingresso, l'esame obiettivo mostrava segni di disidratazione. Non erano presenti lesioni cutanee. I test di laboratorio mostravano leucocitosi (19,000/mm³), con neutrofilia (56%) ed eosinofilia (20,3%; 3.850/mm³). La sua anamnesi era muta per malattia atopica, assunzione di farmaci o recenti viaggi. Inoltre, era regolarmente vaccinata. Un precedente emocromo, eseguito sei mesi prima, non mostrava eosinofilia. Durante il ricovero oltre alla persistenza della sintomatologia, caratterizzata da diarrea e vomito, si osservava un ulteriore incremento della conta degli eosinofili, con un picco al terzo giorno (7.050/mm³; 49%). A causa del rapido incremento dei livelli degli eosinofili, veniva eseguito un esteso work up di indagini diagnostiche, con lo scopo di escludere disordini ematologici primari o un'eosinofilia secondaria. Lo striscio di sangue periferico e il dosaggio della vitamina B12 risultavano normali. I test antigenici fecali, la rt-PCR (*real time Polymerase Chain Reaction*), le coproculture e i test sierologici per agenti infettivi virali, batterici e parassitari gastrointestinali erano negativi. Venivano esclusi inoltre l'insufficienza surrenalica e un possibile danno d'organo. Lo studio del profilo immunologico mostrava un normale valore di immunoglobuline sieriche, IgE totali sieriche aumentate (3.938 KU/l), con livelli di IgE specifiche per i più comuni allergeni alimentari negativi. Indagando disordini gastrointestinali e reumatologici, gli autoanticorpi anti-transglutaminasi risultavano negativi, mentre veniva rilevata una discreta positività delle IgG *Anti-Saccharomyces Cerevisiae* (ASCA), degli anticorpi anti-nucleo (ANA) e anti-antigeni nucleari estraibili (ENA). L'elettrocardiogramma, l'RX del torace e l'ecografia addominale eseguiti erano negativi (Tab. I). Al quarto giorno di ricovero, si osservava un miglioramento spontaneo delle condizioni cliniche e un graduale declino dei livelli di eosinofili e delle IgE totali. Questi valori sono rientrati nei limiti della norma dopo 65 giorni dall'inizio della malattia (Fig. 1). Per questo motivo non è stato ritenuto necessario eseguire un aspirato midollare, ulteriori indagini diagnostiche invasive o trattamenti farmacologici e si proseguiva una terapia di supporto con idratazione endovenosa. A un controllo successivo, a circa sei mesi dall'esordio della sintomatologia, si confermava la normalizzazione del numero degli eosinofili e una persistente e isolata positività degli ANA.

DISCUSSIONE

In sintesi, noi descriviamo una condizione di eosinofilia grave transitoria in una paziente in età pediatrica con recente infezione da SARS-CoV-2, associata a una produzione di autoanticorpi. L'eosinofilia si classifica, in base al numero cellulare assoluto nel sangue periferico (AEC), in eosinofilia lieve (AEC \leq 1.500 cellule/ μ L), moderata (AEC 1.500-5.000 cellule/ μ L) e grave (AEC $>$ 5.000 cellule/ μ L). Viene definita in base al criterio temporale transitoria, episodica o persistente⁷. La valutazione di un'eosinofilia grave o cronica è caratterizzata da un'ampia diagnostica differenziale, che include disordini ematologici primari e cause secondarie di eosinofilia. Queste ultime sono principalmente dovute a infezioni parassitarie, atopia, reazioni a farmaci, immunodeficienza, patologie gastrointestinali, reumatologiche, raramente a infezioni virali⁸.

Riguardo alla relazione tra eosinofili e infezione da SARS-CoV-2, la letteratura corrente descrive principalmente l'associazione con l'eosinopenia, che caratterizza i primi stadi dell'infezione. In questa prospettiva, Djangang et al. sostengono che l'eosinopenia possa essere un utile biomarker, predittivo per COVID-19 al triage, in modo tale da inviare immediatamente i pazienti affetti all'esecuzione di rt-PCR e TC del torace, per un più rapido riconoscimento e trattamento del caso³. Du et al. inoltre osservano una riduzione del numero assoluto di eosinofili nel sangue periferico di pazienti deceduti per polmonite da COVID-19 e speculano che l'eosinopenia possa avere un valore predittivo negativo per i pazienti affetti da questa infezione⁴. Da questo punto di vista, l'eosinopenia persistente potrebbe impattare il rischio di mortalità.

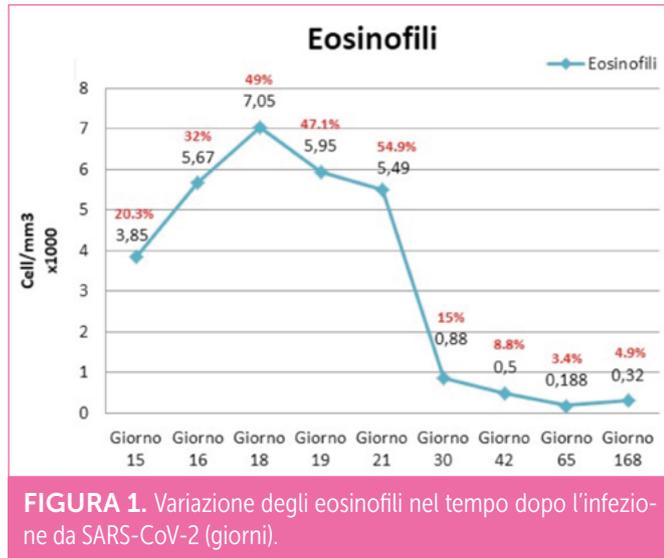
Nel caso della nostra paziente noi non abbiamo riscontri laboratoristici durante il COVID-19, quindi non possiamo sapere con certezza se la bambina presentasse eosinopenia inizialmente né individuare il momento esatto dell'insorgenza dell'eosinofilia.

Al contrario, l'associazione tra COVID-19 ed eosinofilia è riportata in modo variabile durante l'infezione da SARS-CoV-2 ed è prevalentemente associata a reazioni da farmaci durante il trattamento delle infezioni severe da SARS-CoV-2. In un recente studio un'eosinofilia lieve (conta di eosinofili $>$ 500 $<$ 1.500/ μ L) è stata riscontrata nel 28,7% di 314 casi di COVID-19⁹. In altri studi l'eosinofilia è presente nel 63% di 150 pazienti e nel 14,5% di 61 bambini con infezione da COVID-19 ammessi in ospedale^{10,11}.

Il ruolo degli eosinofili nell'infezione da SARS-CoV-2 è oggetto di discussione. Gli eosinofili giocano un ruolo cruciale nell'orchestrare la risposta immunologica durante le infezioni virali, possedendo proprietà antivirali grazie alla produzione di proteine dei granuli (ECP) e partecipando all'immunità adattativa¹². Attualmente, in accordo con i dati della letteratura, l'eosinofilia è raramente presente nelle infezioni virali, con l'eccezione dell'infezione da HIV (virus dell'immunodeficienza umana). Un ruolo protettivo degli eosinofili, associato a una risposta immunologica di tipo Th2, potrebbe spiegare la minore frequenza dell'infezione sintomatica del COVID-19 nella popolazione pediatrica rispetto agli adulti¹³. Tuttavia, Lindsley in una recente review conclude che sia probabile che gli eosinofili possano giocare un ruolo sia protettivo che aggravante in relazione alle manifestazioni cliniche dell'infezione da SARS-CoV-2¹⁴.

TABELLA I. Esami di laboratorio.

| Variabile | Valori di riferimento | 12/01 | 13/01 | 15/01 | 16/01 | 18/01 | 27/01 | 08/02 | 03/03 | 14/06 |
|--|-----------------------|----------------|----------------|--------------------------------------|----------------|----------------|--------------|---|---|---|
| Globuli bianchi (per mm ³) | 4,000-10,000 | 19.000 | 17.730 | 14.380 | 12.620 | 10.000 | 5.860 | 5.680 | 5.530 | 6.550 |
| Eosinofili (per mm ³) | 0-400 0,0-6,0% | 3.850 20,3% | 5.670 32,0% | 7.050 49,0% | 5.950 47,1% | 5.490 54,9% | 880 15,0% | 500 8,8% | 188 3,4% | 320 4,9% |
| Globuli rossi (x 10 ⁶ per mm ³) | 4,0-5,8 | 6,18 | 5,14 | 4,81 | 4,78 | 4,55 | 4,57 | 4,87 | | 4,65 |
| Emoglobina (g/dl) | 12,0-17,5 | 17 | 14,7 | 13,6 | 13,3 | 12,9 | 12,9 | 13,8 | | 13,0 |
| Albumina (g/dl) | 3,5-5,1 | 3,0 | | 3,0 | | | 4,0 | 4,0 | | |
| Urea (mg/dl) | 20-50 | | | 7 | | | 16 | 15 | | |
| Creatinina (mg/dl) | 0,5-1,1 | | | 0,34 | | | 0,39 | 0,47 | 0,58 | |
| Aspartato aminotransferasi (U/L) | 5-40 | | | 38 | | | 57 | 29 | 39 | |
| Alanina aminotransferasi (U/L) | 5-40 | | | 39 | | | 104 | 25 | 21 | |
| Proteina C reattiva (mg/dl) | 0,01-1,0 | 0,27 | 0,05 | 0,05 | | | < 0,05 | < 0,05 | | |
| Immunoglobuline A (mg/dl) | 60-270 | | | 92 | | | | | | |
| Immunoglobuline G (mg/dl) | 707-1919 | | | 1190 | | | | | | |
| Immunoglobuline M (mg/dl) | 56-261 | | | 100 | | | | | | |
| Immunoglobuline E (KUa/l) | < 100 | | 3.938 | | | | | 429 | 269 | |
| Vitamina B12 (pg/ml) | 150-900 | | | 718 | | | | 429 | | |
| Striscio di sangue periferico | n.a. | | | Eosinofilia, no elementi immaturi | | | | | | |
| Esame parassitologico delle feci | Negativo | | Negativo | Negativo | | Negativo | | | | |
| <i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia</i> , <i>E. Histolytica</i> | Negativo | | Negativo | Negativo | | Negativo | | | | |
| Test sierologici (IgG): <i>Strongyloides Trichinella</i> , <i>Ascaris L.</i> , <i>Filariasis</i> , <i>Tenia S.</i> , <i>Toxocara canis</i> , <i>Echi-</i> <i>nococcus</i> , <i>Schistosoma</i> , <i>Entameba</i> | Negativo | | | Negativo | | | | | | |
| Test sierologico (IgG) anti-N SARS-CoV-2 | < 1,4 neg | | | | | | | | 6,47 | 4,19 |
| Test antigenico su feci: <i>Adenovirus</i> , <i>rotavirus</i> | Negativo | | Negativo | | | | | | | |
| rt-PCR: <i>Campylobacter Jejuni/C. coli</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Enteroinvasive E. coli</i> , <i>Shiga Toxin-</i> <i>Producing Shigella</i> and <i>Escherichia coli</i> | Negativo | | Negativo | Negativo | | | | | | |
| Coprocoltura: <i>Enteropathogenic Escherichia coli</i> , <i>enterotoxin – producing Staphylococcus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Yersinia</i> | Negativo | | Negativo | | | | | | | |
| ACTH (pg/ml) | | | | 4 | | | | | | |
| Cortisolo (mcg/dl) | | | | 6,7 | | | | | | |
| IgA transglutaminasi, IgA, IgG anti gliadina | Negativo | | | Negativo | | | | | | Negativo |
| Calprotectina fecale (mg/kg) | 50 | | | | | | | | 6,2 | |
| Anticorpi antinucleo | Negativo | | | Negativo | | | | Positivo pattern granulare 1:160 | Positivo pattern granulare 1:160 | Positivo pattern granulare 1:160 |
| Anticorpi anti-citoplasma dei neutrofili A | Negativo | | | Negativo | | | | | | |
| Anticorpi IgG <i>Anti-Saccharomyces cerevisiae</i> (U/ml) | < 10 | | | 32 | | | | 35 | 32 | 3 |
| Anticorpi IgA <i>Anti-Saccharomyces cerevisiae</i> (U/ml) | < 10 | | | 1 | | | | 1 | 1 | 0,4 |
| Anticorpi antinucleo estraibili (U/ml) | < 20 neg | | | 25 | | | | 39 | 36 | 13 |
| Test sangue occulto fecale | Negativo | | | | | Negativo | | | | |
| IgE specifiche per allergeni alimentari (KUa/l): | < 0,10 | | | | | | | | | |
| Albume d'uovo | | | | | | 0,48 | | | | |
| Tuorlo d'uovo | | | | | | 0,11 | | | | |
| Grano | | | | | | 0,20 | | | | |
| Arachidi | | | | | | 0,12 | | | | |
| Latte | | | | | | 0,39 | | | | |
| Alfa-lattoalbumina | | | | | | 0,10 | | | | |
| Beta-lattoglobulina | | | | | | 0,42 | | | | |
| Caseina | | | | | | 0,06 | | | | |
| Antigene <i>Helicobacter pylori</i> | Negativo | | | | | Negativo | | | | |



In un solo articolo si cita la presenza di un'eosinofilia grave in corso di COVID-19. Fraissè et al. hanno osservato che il 33% di pazienti adulti con COVID-19 critico, che presentavano eosinopenia all'ingresso in terapia intensiva, sviluppavano un'eosinofilia tardiva, grave in circa un quarto di casi, associata a una ridotta mortalità in terapia intensiva⁶. Il loro studio presenta alcune analogie temporali con l'evoluzione clinica della nostra paziente: essi descrivono che l'eosinofilia si è verificata 19 (13-28) giorni dopo il ricovero in terapia intensiva ed è durata 5 (3-12) giorni⁶. Nella nostra piccola paziente l'eosinofilia si è sviluppata 15 giorni dopo la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2 ed è durata circa due mesi.

Avendo escluso le principali cause di eosinofilia e avendo evidenziato la completa regressione dell'eosinofilia nel tempo, pensiamo che il nostro caso dimostri che l'infezione da SARS-CoV-2 può portare allo sviluppo di un'eosinofilia grave nelle fasi tardive dell'infezione anche nei bambini, probabilmente per un'esagerata risposta immunologica indotta dall'infezione. È da notare che Fraissè et al. non hanno studiato le possibili cause secondarie di eosinofilia in nessuno dei loro pazienti. Sempre a un'iperattivazione immunologica potrebbe essere attribuita la positività degli autoanticorpi. Recenti evidenze sostengono che SARS-CoV-2 possa essere un trigger di risposta auto-anticorpale, la quale potrebbe rappresentare un epifenomeno transitorio che accompagna l'infezione virale¹⁵. Gli autoanticorpi più frequentemente coinvolti sono gli ANA, ENA e ASCA IgG, come nella nostra piccola paziente¹⁶. Abbiamo effettuato un follow-up periodico, per stabilire la transitorietà o la persistenza di questi risultati e le potenziali espressioni cliniche. A un controllo successivo, a circa sei mesi dall'esordio della sintomatologia, la bambina non ha manifestato alcuna ulteriore manifestazione clinica e abbiamo potuto dimostrare la persistente normalizzazione del numero degli eosinofili, la negativizzazione degli ENA e degli ASCA IgG, mentre persisteva solo un'isolata positività degli ANA.

CONCLUSIONE

In seguito a infezione da SARS-CoV-2 anche nei bambini, come negli adulti, è possibile riscontrare sia un'eosinofilia grave e transitoria che una produzione di autoanticorpi. L'infezione da SARS-CoV-2 dovrebbe essere inclusa, dunque, nella diagnosi differenziale delle cause di eosinofilia. Sono necessari ulteriori studi con lunghi follow-up per verificare se questa sostenuta risposta immunitaria caratterizzata da eosinofilia grave e/o produzione di autoanticorpi possa rappresentare un fattore di rischio per il successivo sviluppo di malattie autoimmuni.

Bibliografia

- Hu B, Guo H, Zhou, P, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2021;19:141-154.
- Williams N, Radia T, Harman K, et al. COVID-19 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review of critically unwell children and the association with underlying comorbidities. *Eur J Pediatr* 2021;180:689-697.
- Ndieugnou Djangang N, Peluso L, Talamonti M, et al. Eosinopenia in COVID-19 patients: a retrospective analysis. *Microorganisms* 2020;8:1929.
- Du Y, Tu L, Zhu P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1372-1379.
- Mateos González M, Sierra Gonzalo E, Casado Lopez I, et al., for the Semi-COVID-Network. The prognostic value of eosinophil recovery in COVID-19: a multicentre, retrospective cohort study on patients hospitalised in Spanish Hospitals. *J Clin Med* 2021;10:305.
- Fraissè M, Logre E, Mentec H, et al. Eosinophilia in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Crit Care* 2020;24:635.
- Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:607.
- Schwartz JT, Fulkerson PC. An Approach to the evaluation of persistent hypereosinophilia in pediatric patients. *Front Immunol* 2018;9:1944.
- Nair AP, Soliman A, Al Masalamani MA, et al. Clinical outcome of eosinophilia in patients with COVID-19: a controlled study. *Acta Biomed* 2020;91:e2020165.
- Sun C, Zhang XB, Dai Y, et al. Clinical analysis of 150 cases of 2019 novel coronavirus infection in Nanyang City, Henan Province. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43:503-508.
- Kilani MM, Odeh MM, Shalabi M, et al. Clinical and laboratory characteristics of SARS-CoV-2-infected paediatric patients in Jordan: serial RT-PCR testing until discharge. *Paediatr Int Child Health* 2020 Sep 7:1-10.
- Jesenak M, Schwarze J. Lung eosinophils - A novel "virus sink" that is defective in asthma? *Allergy* 2019;74:1832-1834.
- Steinman JB, Lum FM, Ho PP, Kaminski N, Steinman L. Reduced development of COVID-19 in children reveals molecular checkpoints gating pathogenesis illuminating potential therapeutics. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117:24620-24626.
- Lindsley AW, Schwartz JT, Rothenberg ME. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:1-7.
- Talotta R, Robertson E. Autoimmunity as the comet tail of COVID-19 pandemic. *World J Clin Cases* 2020;8:3621-3644.
- Sacchi MC, Tamiazzo S, Stobbione P, et al. SARS-CoV-2 infection as a trigger of autoimmune response. *Clin Transl Sci* 2020 Dec 11.

Letteratura in pillole

A cura di **Bianca Laura Cinicola**

UOS Immunologia e Allergologia Pediatrica, Dipartimento Materno Infantile e Scienze Urologiche, AOU Policlinico Umberto I, Roma, Sapienza Università di Roma

Is nutraceutical supplementation appropriate for COVID-19 management?

M. Piazza, A.L. Boner, S. Giroto, et al.

Allergy Asthma Proc 2021;42:e103-e105. <https://doi.org/10.2500/aap.2021.42.210030>

INTRODUZIONE

Dalla sua prima descrizione a Wuhan, in Cina, nel dicembre 2019, la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19), causata dal virus SARS-CoV-2, si è diffusa in tutto il mondo determinando allo stato attuale più di 210 milioni di casi a livello globale, sempre in progressivo aumento^{1,2}. La trasmissione di SARS-CoV-2 avviene principalmente attraverso l'inalazione di droplets e l'infezione può presentarsi con un ampio spettro di manifestazioni cliniche di intensità estremamente variabile, che comprendono sintomi lievi fino allo sviluppo di una grave compromissione sistemica. La gravità delle manifestazioni cliniche può variare inoltre con l'età e la presenza di comorbidità. La complicanza più temibile è lo sviluppo della sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), determinata dalla rapida replicazione di SARS-CoV-2 nei polmoni, che può innescare un'intensa risposta immuno-infiammatoria^{3,4}.

I processi chiave che risultano fondamentali nella fisiopatologia del danno polmonare causato dall'infezione da SARS-CoV-2 includono il danno diretto del virus sulle cellule epiteliali ed endoteliali polmonari e l'intensa e rapida replicazione virale. Tali fattori determinano una continua e non regolata attivazione del sistema immunitario dell'ospite, con successiva attivazione di un'incontrollata cascata infiammatoria, che portano allo sviluppo di una sindrome da rilascio di citochine^{5,6}.

Inoltre, tra i principali meccanismi patogenetici, il legame di SARS-CoV-2 al recettore per l'enzima di conversione dell'angiotensina di tipo 2 (ACE2) favorisce non solo l'entrata del virus nella cellula ma anche la riduzione dell'espressione dell'ACE2 sulla superficie cellulare. Tale processo conduce a una disregolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS), con conseguente aumento della produzione di specie reattive dell'ossigeno responsabili dello stress ossidativo, contribuendo al danno tissutale cellulare e vascolare⁷.

RUOLO DELLA SUPPLEMENTAZIONE CON NUTRACEUTICI NELLA PREVENZIONE E GESTIONE TERAPEUTICA DEI PAZIENTI CON COVID-19

È noto da tempo come alcune molecole quali vitamine, minerali, sali, acidi grassi siano, a determinate quantità, in grado di contribuire alla protezione verso le infezioni virali, specialmente respiratorie. Allo stesso modo, nell'ambito dello scenario terapeutico e di prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2, è stato recentemente ipotizzato come il regime alimentare individuale possa avere un ruolo aggiuntivo nella protezione immunitaria e nell'evoluzione verso forme gravi di malattia. In particolare è stato osservato che abitanti di paesi europei con un basso tasso di decessi per COVID-19 avevano un'alimentazione ricca di alimenti fermentati⁸. Tali alimenti contengono un'alta percentuale di precursori di sulforafano, un attivatore naturale di Nrf2 che è considerato il più potente fattore di trascrizione responsabile dell'espressione di enzimi antiossidanti, capace di bloccare l'asse AAS e ridurre la cascata infiammatoria⁹. Altri

CORRISPONDENZA

Bianca Laura Cinicola

biancacinicola@gmail.com

Come citare questo articolo: Is nutraceutical supplementation appropriate for COVID-19 management? Commento a cura di B.L. Cinicola. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2021;35(03):25-26. <https://10.53151/2531-3916-6>

© 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>

micronutrienti quali le vitamine A,C,D,E e B, ferro, selenio e zinco, assieme a lattobacilli e composti naturali (ad es. berberina, curcumino, quercitina, resveratrolo) sembrerebbero ugualmente capaci di attivare e/o contribuire all'azione di Nrf2¹⁰.

Diversi studi hanno quindi proposto e tentato l'utilizzo di supplementi dietetici, chiamati nutraceutici, nell'ambito della prevenzione o come supporto terapeutico nei pazienti con COVID-19. Tali composti forniscono metaboliti essenziali quali vitamine, minerali e altri prodotti naturali che altrimenti non verrebbero assunti con l'introduzione di alimenti presenti in natura.

Oltre agli effetti antiossidanti mediati dall'attivazione di Nrf2, i nutraceutici sembrerebbero avere effetti antivirali attraverso l'interazione diretta con la proteina spike di SARS-CoV-2 o l'effetto inibitorio della proliferazione virale, ma anche un'azione modulatrice del sistema immunitario, con mitigazione degli effetti dannosi della cascata citochinica osservata nelle forme gravi di malattia^{10,11}.

Tuttavia, l'efficacia o meno di tali sostanze nutrizionali nell'ambito della prevenzione e del supporto terapeutico dell'infezione da SARS-CoV-2 è attualmente un argomento controverso e molto discusso. Risulta infatti difficile valutare la capacità preventiva della supplementazione alimentare in un contesto di diffusione mondiale della malattia e con un alto tasso di soggetti asintomatici. Ancora più complesso appare verificare la portata terapeutica e l'associazione causale tra l'utilizzo di un certo componente alimentare e la risposta clinica, visto l'alto numero e la variabilità delle terapie utilizzate, in base anche all'ampio spettro di manifestazioni cliniche.

Ciò nonostante, alcuni ricercatori italiani hanno recentemente intrapreso uno studio interessante, ma estremamente preliminare, valutando gli effetti di una preparazione nutraceutica contenente differenti combinazioni di nutrienti (vitamina D, E, acido folico, magnesio, selenio, zinco, curcumina liposomiale ad alta biodisponibilità, quercitina, resveratrolo e sulforafano) sulla trasmissione dell'infezione da SARS-CoV-2 nei contatti stretti di pazienti COVID-19.

Dallo studio è emerso che nessuno dei soggetti che avevano assunto il nutraceutico e sviluppato dei sintomi respiratori è risultato positivo al tampone nasofaringeo per SARS-CoV-2.

Inoltre, il 74% dei soggetti che avevano assunto il nutraceutico e avuto dei contatti stretti con persone infette, è risultato negativo. Trattandosi di uno studio pilota esplorativo senza utilizzo di un gruppo placebo, e consapevoli dell'importanza di avere una popolazione di controllo, gli autori hanno confrontato questo risultato con i dati trasmessi dalla CDC di due studi che riportano percentuali variabili tra il 47 e il 58% di soggetti negativi, tra coloro venuti a contatto con pazienti affetti da COVID-19. Sulla base di questo confronto, sembrerebbe pertanto che la supplementazione con questo preparato sia in grado di ridurre il rischio di infezione.

Certamente queste conclusioni non sono nelle intenzioni degli autori, consapevoli del grande limite di questo studio pilota del tutto preliminare. Infatti loro stessi enfatizzano la necessità di condurre ampi trial clinici controllati randomizzati, tesi a verificare l'eventuale beneficio fornito dai nutraceutici nell'infezione da SARS-CoV-2. A ogni modo, tenuto conto della sostanziale insostituibile e indiscutibile utilità prioritaria dell'immunizzazione attiva nei confronti di SARS-CoV-2, questo approccio potrebbe rivelarsi utile in supporto alla vaccinazione nella prevenzione della trasmissione virale e dello sviluppo della malattia o delle sue forme gravi, soprattutto in considerazione della continua emergenza di varianti virali, ma anche in considerazione della scarsa invasività e facile somministrazione di tali supplementi. L'aggiunta quindi di queste banali misure dietetiche, se dimostrate efficaci da ulteriori studi, potrebbe costituire una eccellente strategia preventiva, in associazione al proseguire dei richiami vaccinali, o terapeutica assieme all'applicazione delle terapie standard.

BIBLIOGRAFIA

- 1 <https://covid19.who.int>.
- 2 Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727-733.
- 3 Hu B, Guo H, Zhou P, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2021;19:141-154.
- 4 Sokolowska M, Lukasik ZM, Agache I, et al. Immunology of COVID-19: mechanisms, clinical outcome, diagnostics, and perspectives - A report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy* 2020;75:2445-2476.
- 5 Gustine JN, Jones D. Immunopathology of hyperinflammation in COVID-19. *Am J Pathol* 2021;191:4-17.
- 6 Zarrilli G, Angerilli V, Businello G, et al. The Immunopathological and Histological Landscape of COVID-19-Mediated Lung Injury. *Int J Mol Sci* 2021;22:974.
- 7 Rathi H, Burman V, Datta SK, et al. Review on COVID-19 etiopathogenesis, clinical presentation and treatment available with emphasis on ACE2. *Indian J Clin Biochem* 2021;36:3-22.
- 8 Bousquet J, Anto JM, Iaccarino G, et al; ARIA group. Is diet partly responsible for differences in COVID-19 death rates between and within countries? *Clin Transl Allergy* 2020;10:16.
- 9 Bousquet J, Czarlewski W, Zuberbier T, et al. Potential Interplay between Nrf2, TRPA1, and TRPV1 in Nutrients for the Control of COVID-19. *Int Arch Allergy Immunol* 2021;182:324-338.
- 10 Parisi GF, Carota G, Castruccio Castracani C, et al. Nutraceuticals in the prevention of viral infections, including COVID-19, among the pediatric population: a review of the literature. *Int J Mol Sci* 2021;22:2465.
- 11 Giovinazzo G, Gerardi C, Uberti-Foppa C, et al. Can natural polyphenols help in reducing cytokine storm in COVID-19 patients? *Molecules* 2020;25:5888.

Letteratura in pillole

A cura di **Andrea Barbalace¹, Stefania Arasi², Lucia Caminiti¹, Ilenia Panasiti¹, Giovanni Battista Pajno¹**

¹ UOC Pediatria, AOU G. Martino, Messina; ² Area di Ricerca Traslationale nelle Specialità Pediatriche, Divisione di Allergologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS - Roma

“Whole” vs “fragmented” approach to EAACI pollen season definitions: a multicenter study in six Southern European cities

T.M. Hoffmann, A.A. Şahin, X. Aggelidis, et al.

Allergy. 2020;75:1659-1671. <https://doi.org/10.1111/all.14153>

La rinite allergica stagionale (SAR) rappresenta un grande onere socioeconomico, in quanto colpisce tra il 10 e il 30% della popolazione mondiale. I sintomi si verificano maggiormente nelle stagioni di fioritura, quando i pollini sono più abbondanti nell'aria. A seconda della posizione geografica e del clima, i tempi di elevata esposizione ai pollini possono variare in modo significativo. Quindi, una corretta e precisa definizione dell'inizio e della fine dell'esposizione pollinica appare fondamentale per un approccio diagnostico adeguato. Tuttavia, sebbene diversi criteri per la definizione della stagione dei pollini siano stati proposti negli ultimi decenni, nessuno rappresenta un vero e proprio “gold standard”. Anche la recente position paper dell'EAACI che fornisce definizioni del tempo di esposizione ai pollini per l'Europa centrale e settentrionale non li definisce invece per quelli dell'Europa meridionale, che presenta ampie differenze non solo rispetto al Nord e Centro Europa, ma anche all'interno dei propri territori (Nord-Sud o urbani-rurali) ^{1,2}. Questa eterogeneità è ulteriormente complicata dal fatto che le fioriture di molti pollini si sovrappongono ampiamente, rendendo molto complesso e difficile un uso diagnostico dei calendari pollinici, soprattutto nel caso dei pazienti poli-sensibilizzati. In questo lavoro (condotto come parte del progetto multicentrico “@IT2020”, studio longitudinale osservazionale triennale) si sono volute definire le stagionalità di sette *taxa* pollinici *Cupressaceae*, *Fagales*, *Oleaceae*, *Poaceae*, *Urticaceae*, *Ambrosia* spp. e *Artemisia* spp. durante il 2018 (utilizzando le definizioni EAACI) in sei città di quattro paesi dell'Europa meridionale: Roma e Messina (Italia), Marsiglia (Francia), Valencia (Spagna), Istanbul e Izmir (Turchia). Accanto alle definizioni EAACI [“stagione dei pollini” più lunga o *Whole Pollen Season* (WPS) e “alta stagione” più breve o *Whole High Season* (WHS)], ne sono state proposte altre due: la “stagione dei pollini frammentata” o *Fragmented Pollen Season* (FPS) e “alta stagione frammentata” o *Fragmented High Season* (FHS). In questa seconda rappresentazione, una stagione potrebbe essere caratterizzata da più frammenti/periodi interrotti da periodi intercorrenti. Le stagioni dei pollini definite in sei città applicando i criteri EAACI erano quasi invariabilmente frammentate in molti segmenti. Data la frammentazione osservata, ogni definizione è stata ulteriormente suddivisa in due categorie:

- “Intera”, cioè “WPS” e “WHS”, tiene conto solo del primo dei giorni di inizio e dell'ultimo dei giorni di arresto nell'anno solare 2018. Questa definizione ha prodotto in alcuni casi WPS molto lunghi (ad es. 363 giorni per *Urticaceae* a Messina) e WHS lunghi, compresi periodi intercorrenti di oltre 30 giorni di bassa conta pollinica (ad es. *Cupressaceae* a Marsiglia; *Urticaceae* a Messina);
- “Frammentata”, cioè “FPS” e “FHS”, ha prodotto segmenti multipli più brevi, più precisi, ben separati dai periodi esclusi, con basso numero di pollini.

CORRISPONDENZA

Andrea Barbalace

barbalaceandrea@hotmail.it

Come citare questo articolo: “Whole” vs “fragmented” approach to EAACI pollen season definitions: a multicenter study in six Southern European cities. Commento a cura di A. Barbalace, S. Arasi, L. Caminiti, I. Panasiti, G.B. Pajno. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2021;35(03):27-29. <https://10.53151/2531-3916-7>

© 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>

Questo "metodo di frammentazione" può essere più pertinente e utile almeno in tre circostanze: (a) quando si considerano pollini con una distribuzione bimodale; (b) quando una stagione pollinica unimodale più breve è artificialmente resa bimodale dalla nostra definizione di calendario dell'anno (1° gennaio - 31 dicembre); e (c) quando abbiamo bisogno di integrare stagioni polliniche di più specie della stessa famiglia, impollinando nello stesso territorio ma con periodi intercorrenti e condividendo le principali molecole allergeniche a reazione crociata ³.

Così, ad esempio per le *Urticaceae*, a Messina la durata è scesa da 195 (WHS) a 104 giorni (FHS), sono stati identificati 12 diversi segmenti FHS (range da 3 a 22 giorni), con due periodi intercorrenti (27 e 40 giorni). Per cui nel complesso, le stagioni (WPS e WHS) generate dai criteri EAACI risultano spesso più lunghe.

Sono state inoltre riscontrate: (a) una grande eterogeneità tra le sei città in termini di modello e durata delle stagioni polliniche esaminate, mostrando in alcuni centri WPS e WHS particolarmente lunghi; (b) una frammentazione delle stagioni polliniche in diversi segmenti separati da periodi di bassa conta pollinica (periodi intercorrenti) e a suggerire quindi una nuova definizione di "stagione pollinica frammentata"; (c) nessuna opzione praticabile per un calendario pollinico unificato per l'AIT che accomuni più centri nei paesi dell'Europa meridionale o del Mediterraneo. Pertanto, la suddetta analisi si aggiunge alla recente conferma della rilevanza dei criteri EAACI in Germania e in altri paesi europei attraverso un approccio multicentrico in diversi paesi dell'Europa meridionale ⁴. Come previsto, la durata della stagione era regolata dalla soglia e dai criteri di definizione, in modo che le stagioni polliniche (WPS, FPS) fossero sempre più lunghe delle alte stagioni (WHS, FHS). Il modello delle stagioni dei pollini era molto eterogeneo nei diversi centri. Ad esempio, *Urticaceae* WPS e FPS potrebbero essere definite in tutti i centri, mentre *Urticaceae* WHS e FHS potrebbero essere definite solo a Messina, Roma e Marsiglia. Allo stesso modo, *Poaceae* WPS e FPS potevano essere identificate in tutti e sei i centri, ma la loro durata era limitata a 28 giorni a Istanbul e raggiungeva i 265 giorni a Izmir. Di conseguenza, i WHS sono stati identificati a Izmir e Roma ma non nelle altre città. Si è riscontrata infatti una grande eterogeneità nelle stagioni polliniche anche all'interno dei paesi, come dimostra il confronto tra le città italiane di Roma e Messina o le città turche di Istanbul e Izmir.

Nel complesso, questo scenario aerobiologico impedisce la formulazione di un "calendario pollinico dell'Europa meridionale" unificato e ha un impatto sulla progettazione di studi multicentrici di AIT per allergie ai pollini nei paesi dell'Europa meridionale.

Infatti, per quanto riguarda il contesto di potenziali studi clinici sull'AIT (soprattutto multicentrici), stabilire un periodo di monitoraggio dei sintomi unificato per la partecipazione dei pazienti nei singoli centri è fondamentale. Si è quindi cercato di stabilire un periodo di monitoraggio, basato sulle definizioni WPS e WHS, in grado di unificare e coprire le stagioni polliniche di tutti e sei i centri per i *taxa* pollinici con la più alta rilevanza per l'immunoterapia allergenica nell'Europa meridionale (*Cupressaceae*, *Poaceae*,

Urticaceae). È stato quindi confrontato lo scenario risultante con quello generato dalla strategia alternativa, basata sull'adattamento del periodo di monitoraggio in ciascuna città alle condizioni locali. Il confronto ha mostrato chiaramente, per tutti e tre i pollini, che nel primo "periodo di monitoraggio unificato", la soluzione del numero di giorni di monitoraggio è considerevolmente (fino a 341 giorni) superiore alla soluzione localizzata o flessibile. Inoltre, la proporzione di giorni senza polline/a bassa concentrazione di polline durante i quali i pazienti sarebbero stati monitorati è, nel "periodo di monitoraggio unificato", fino al 47% per il WPS e fino al 49% per il WHS. È emerso che una stagione unificata dei pollini delle graminacee per una prova multicentrica di AIT nelle sei città sarebbe durata 9,5 mesi, a partire dalla fine di febbraio fino a metà novembre (Izmir). Escludendo Izmir dai calcoli, la stagione dei pollini delle graminacee sarebbe durata 4 mesi, iniziando a fine marzo (Messina) e terminando all'inizio di agosto (Marsiglia). Tuttavia, anche con questa restrizione, i pazienti a Istanbul e a Valencia sarebbero monitorati inutilmente per oltre il 50% del periodo di studio. Una conseguenza logica dei risultati è quindi che i periodi di monitoraggio degli studi multicentrici dovrebbero essere differenziati con precisione per soddisfare le condizioni locali e le stagioni polliniche di ciascuna area dell'Europa meridionale/mediterranea. Ciò implica che in alcuni casi una decisione su quale definizione utilizzare modificherà fortemente il risultato (diagnostico, terapeutico) ⁵.

Concetti sulla valutazione dell'esposizione personale ai pollini, ad esempio, tramite dispositivi elettronici potrebbero essere uno strumento aggiuntivo in questa data situazione, come recentemente studiato ⁶.

Si può quindi concludere che le stagioni dei principali pollini allergenici sono altamente eterogenee in termini di modello, lunghezza e periodicità nei paesi dell'Europa meridionale. Non è possibile stabilire un calendario o una stagione pollinica unificante in un'area geografica così complessa dal punto di vista climatico e aerobiologico. Quando si applicano i criteri stagionali EAACI, convalidati nei paesi dell'Europa centrale e settentrionale, alle regioni dell'Europa meridionale, ciò si traduce in stagioni molto lunghe, che includono anche molti giorni/settimane con conteggi pollinici nulli/bassi. Escludendo questi "periodi intercorrenti" con conte di polline nulle/basse (metodo della "stagione dei pollini frammentata"), si ottengono risultati più precisi che applicando la metodologia EAACI.

L'approccio proposto sembra poter individuare stagioni polliniche più brevi, più specifiche e accurate anche se frammentate nei paesi dell'Europa meridionale.

Bibliografia

- 1 Pfaar O, Bastl K, Berger U, et al. Defining pollen exposure times for clinical trials of allergen immunotherapy for pollen-induced rhinoconjunctivitis – an EAACI position paper. *Allergy* 2017;72:713-722.
- 2 Bastl K, Kmenta M, Berger UE. Defining pollen seasons: background and recommendations. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018;18:73.

- ³ Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:1-250.
- ⁴ Karatzas K, Riga M, Berger U, et al. Computational validation of the recently proposed pollen season definition criteria. *Allergy* 2018;73:5-7.
- ⁵ Pfaar O, Alvaro M, Cardona V, et al. Clinical trials in allergen immunotherapy: current concepts and future needs. *Allergy* 2018;73:1775-1783.
- ⁶ Karatzas K, Katsifarakis N, Riga M, et al. New European academy of allergy and clinical immunology definition on pollen season mirrors symptom load for grass and birch pollen-induced allergic rhinitis. *Allergy* 2018;73:1851-1859.