



SIAIP

anno XXXV numero 04 | 2021

# RIVISTA DI Immunologia e Allergologia Pediatria

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA PEDIATRICA



Percorso  
Formativo  
**ECM FAD**  
9 crediti

## In questo numero

EDITORIALE

REVIEW

LETTERATURA IN PILLOLE

### PERCORSO FORMATIVO ECM FAD

Sono sempre validi i criteri di Jones per la diagnosi di malattia reumatica e per differenziare il reumatismo articolare acuto e l'artrite reattiva post-streptococcica?

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

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



**SIAIP**

anno XXXV numero 04 | 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*

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

## Review

- 3 **Controversie nel trattamento dell'asma lieve: quali novità e implicazioni pratiche**  
Controversies in the treatment of mild asthma: what news and practical implications  
*A cura della Commissione Asma e Terapie personalizzate della SIAIP*  
*M.A. Tosca, S. Bozzetto, C. Capristo, V. De Vittori, M.E. Di Cicco, D. Di Mauro, M. Leone, M. Scavone, A. Licari*

## REVIEW

- 10 **Cross-reactive Carbohydrate Determinants (CCD): biochimica, epidemiologia, impatto diagnostico e clinico**  
Cross-reactive Carbohydrate Determinants (CCD): biochemistry, epidemiology, diagnostic and clinical impact  
*P.M. Matricardi, E.S. Potapova*

## INSERTO

## Percorso Formativo ECM FAD

## Review

- I **Sono sempre validi i criteri di Jones per la diagnosi di malattia reumatica e per differenziare il reumatismo articolare acuto e l'artrite reattiva post-streptococcica?**  
Are the Jones criteria always valid for the diagnosis of rheumatic disease and for differentiating acute joint rheumatism and post-streptococcal reactive arthritis?  
*A. Di Coste, E. Del Giudice, B. Cincola, A.M. Zicari, G. De Castro, M. Duse*

## REVIEW

- 17 **Proteine del surfactante nelle vie aeree e loro nuove possibili applicazioni terapeutiche**  
Surfactant proteins in the airways: potential therapeutic applications  
*M. Odoni, I. Dalla Verde, M. Seminara*

## LETTERATURA IN PILLOLE

- 22 **Commento a cura di A. della Giustina**  
**EAACI guideline: preventing the development of food allergy in infants and young children**  
*S. Halken, A. Muraro, D. de Silva, et al.*
- 24 **Commento a cura di C. Mastrorilli**  
**IgE-mediated fish allergy in pediatric age: does canned tuna have a chance for tolerance?**  
*L. Pecoraro, S. Infante, V. Fuentes-Aparicio, et al.*
- 26 **Commento a cura di L. Pecoraro**  
**Mediterranean diet and lung function, sensitization, and asthma at school age: the PARIS cohort**  
*H. Amazouz, C. Roda, N. Beydon et al.*

## Editoriale

Marzia Duse, Giampaolo Ricci

Si chiude il 2021, anno particolarmente “strano”, apertosi con il clima plumbeo della pandemia; si accinge ora a chiudersi sotto la spada di Damocle di una nuova chiusura, dopo una felice parentesi in cui speravamo di esserci liberati definitivamente dal problema. Ma le campagne vaccinali e, soprattutto, la decisione quanto mai opportuna di estendere la vaccinazione anche alle fasce di età pediatriche – eliminando così un pericoloso e significativo serbatoio di infezione – speriamo ci portino a una situazione epidemiologica di controllo ... e questo ci consentirà – lo speriamo vivamente – di affrontare il nuovo anno recuperando speranze, socialità e fiducia.

La sicurezza sanitaria ci consentirà anche di incontrarci finalmente, in occasione del prossimo Congresso Nazionale della SIAIP che si terrà come sapete a Napoli. Sarà un incontro davvero coinvolgente e non solo perché ci ritroveremo dopo tanto isolamento a confrontarci *de visu*, ma anche perché questo 24° Congresso sarà cruciale. Si eleggeranno infatti tutte le cariche sociali – Presidente e Direttivo –, e ci auguriamo quindi una grandissima partecipazione sia per sostenere i candidati che si presenteranno che per discutere le linee programmatiche future, lo sviluppo e le prospettive della nostra Società insieme al nostro Presidente, Gian Luigi Marseglia, e al Direttivo tutto.

Sarà, come ormai d’abitudine, un momento di crescita e di aggiornamento irrinunciabile, ma soprattutto sarà una palestra per i nostri giovani ricercatori, un confronto tra esperienza e saggezza dei meno giovani e curiosità ed entusiasmo dei più giovani, in continuità con il programma di coinvolgimento dei giovani soci che ha contraddistinto la linea politica di questi ultimi anni.

E chiudiamo il 2021 con questo ultimo numero della rivista, che tende a far luce su alcuni punti poco discussi in allergo-immunologia e che meritano invece una riflessione, a partire dall’articolo – oggetto di FAD – che fa il punto sulla malattia reumatica con primo nome Annalisa di Coste della Sapienza Università di Roma. Si tratta di una revisione molto coinvolgente che segna le tappe che hanno portato alle diverse revisioni dei criteri diagnostici di Jones. Le problemati-

che legate alla difficoltà diagnostica sono molto sentite da chi ha visto alcune decadi fa, nei primi anni di attività professionale, molte sequele cardiologiche legate alla malattia reumatica, ma è di grande attualità anche per i più giovani, meno allertati al problema in conseguenza della moderata riduzione della frequenza della malattia reumatica nelle nostre realtà di paesi occidentali. Infatti, il problema diagnostico e terapeutico della malattia reumatica – di grandissima rilevanza nei paesi in via di sviluppo per l’alto rischio di esiti e di disabilità – può costituire anche nei nostri contesti di paesi del primo mondo, un problema non sempre di facile soluzione, soprattutto in diagnosi differenziale con l’artrite reattiva post-streptococcica, sempre più frequente e i cui segni/sintomi sono in gran parte sovrapponibili. Vengono quindi discussi i criteri di Jones nell’ottica di appropriatezza diagnostica per la malattia reumatica e di capacità discriminatoria nei confronti della artrite post-streptococcica. Gli autori concludono che a oggi non abbiamo ancora dati epidemiologici o clinici sufficienti a validare in modo chiaro i criteri di Jones modificati e soprattutto che la stratificazione epidemiologica delle aree in alto, moderato e basso rischio non è completa e lascia molti dubbi interpretativi riguardo alle zone a rischio medio/moderato. Auspicano quindi che ci sia presto una ulteriore revisione che precisi meglio e gradui ulteriormente questa fascia a rischio intermedio, facendo un esempio concreto del nostro Paese che si situerebbe tra le aree a rischio intermedio: “dovremmo definire e trattare la malattia reumatica secondo i protocolli per le zone ad alto rischio, ma la nostra prevalenza è di fatto molto diversa dall’alto rischio e comporta certamente di trattare anche casi che sono perlomeno dubbi”. Peraltro, la stessa artrite reattiva post-streptococcica è una entità ancora in via di collocazione e si può considerare una situazione potenzialmente evolutiva a metà strada tra faringite streptococcica e malattia reumatica. Sappiamo che può evolvere nella malattia reumatica vera e propria, ma ha segni distintivi caratterizzanti. Tuttavia presenta ancora molti punti oscuri, non ultimo il dubbio controver-

© 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>

so se la profilassi antibiotica possa arrestare questa progressione e, se del caso, come e per quanto tempo debba essere fatta.

Un altro mito che si è dissolto nel tempo è quello che i carboidrati, gli zuccheri non potessero indurre la produzione di IgE specifiche. E questo ha comportato per molti di noi la difficoltà nel definire il significato clinico dei CCD, cioè dei *Cross-reactive Carbohydrate Determinants*. Questo lavoro del gruppo di Paolo Matricardi non solo delinea la storia controversa dei CCD, ma ci introduce anche nei meccanismi patogenetici della cross reazione e ci spiega come queste molecole glucidiche, così di piccola dimensione rispetto alle proteine, abbiano nonostante ciò la capacità di indurre la produzione di IgE. Gli autori ci chiariscono anche che queste molecole di IgE indotte dai CCD hanno però una ridotta attività biologica e quindi non danno di per sé manifestazioni cliniche di rilievo. Il problema è che con la loro presenza confondono i risultati e danno risposte falsamente positive; per questi motivi è assolutamente indispensabile rimuoverli dal siero prima di eseguire qualunque altro test come peraltro già Rob Aalberse aveva segnalato negli anni '80. Al di là di queste specifiche, restano comunque ancora oscuri sia il loro significato evolutivo, sia la loro relazione con i parassiti e le infestazioni. Probabilmente la ricerca nei prossimi anni ci permetterà di comprenderne il significato.

Molto pratico, aggiornato e utile è lo spunto di riflessione che ci propone Mariangela Tosca, a nome della Commissione sull'asma: "Controversie nel trattamento dell'asma lieve: quali novità e implicazioni pratiche". I bambini che soffrono di asma lieve costituiscono la maggior parte – fino al 75% dei casi – degli asmatici e proprio in conseguenza della forma apparentemente non preoccupante della malattia, vengono in realtà curati e gestiti piuttosto frettolosamente o comunque in modo meno accurato rispetto alle forme più impegnative. In verità ormai sappiamo bene che sono proprio queste o meglio alcune di queste forme che possono evolvere in modo imprevedibile, aggravarsi ed esporre al rischio di attacchi asmatici molto gravi, a rischio di vita. Non avendo alcun marcatore che ci possa indicare i soggetti a rischio, è necessario attuare una gestione corretta, precisa e strettamente monitorata in tutto questo gruppo di pazienti. Questa rivoluzione di ottica con cui si vedono questi pazienti e la conseguente variazione nell'impostazione della terapia di fondo per ottenere un miglior controllo della malattia sono riprese e dettagliate nelle nuove raccomandazioni GINA, che riprendono e modificano quelle del 2019.

Un articolo su una patologia di nicchia, ma comunque di estremo interesse, è quello che ci ha proposto Marta Odoni e il gruppo di Bergamo sulle manifestazioni cliniche legate alla carenza o all'alterazione

di una delle componenti del surfactante: "Proteine del surfactante nelle vie aeree e loro nuove possibili applicazioni terapeutiche". Oltre alla funzione ben nota di tensioattivo, il surfactante sembra svolgere anche un ruolo nel controllo dell'infiammazione e della risposta immunologica ad agenti infettivi e non solo nel polmone. Diversi studi hanno mostrato la presenza di alcune proteine tensioattive che fanno parte del surfactante anche a livello delle vie aeree superiori e dell'orecchio e potrebbero essere sfruttate per la loro azione antinfiammatoria a fini terapeutici, ma devono essere ancora perfettamente chiarite tutte le loro funzioni e si auspicano perciò nuovi studi in merito. Auro della Giustina, con la sagacia che lo distingue, ha preso spunto dalla pubblicazione delle ultime linee guida dell'EAACI sulla prevenzione dell'allergia alimentare per mettere in evidenza la difficoltà di aderire ai consigli proposti dalle stesse linee guida. Sappiamo bene che si tratta di un argomento molto complesso e controverso, è difficile trovare unanimità e coerenza o standardizzazione dei termini, dei loro significati e della loro interpretazione nei diversi lavori pubblicati. Questo era già emerso dai primi lavori dei gruppi inglese di Gideon Lack e George du Toit sulla corretta età di assunzione delle arachidi come prevenzione dell'allergia. Ci si riferisce in particolare al termine "earlier" che i colleghi avevano utilizzato in modo – apparentemente – chiaro per contrapporlo al "late" e far invertire un comportamento di tardiva introduzione degli alimenti come veniva precedentemente raccomandato. Orbene nel loro primo lavoro, l'età media di questa "earlier" variava da 4 a 9 mesi con un valor medio di 6 mesi. Da allora molti studi hanno tentato di definire con maggior precisione quando iniziare il divezzamento nei soggetti a rischio e in particolare l'EAACI ci dà suggerimenti che, seppur interessanti e utili, sono poco flessibili e non sempre si adattano alle diverse abitudini alimentari delle popolazioni. Siamo certi che le osservazioni di Auro apriranno un dibattito molto vivace; in ogni caso ci fanno riflettere su come sia importante la comunicazione, la formulazione di proposte e il recepimento critico di queste indicazioni, senza mai dimenticare che l'ottimo può diventare nemico del buono.

Con il prossimo anno introdurremo in via definitiva importanti modifiche nella nostra rivista, che già avete avuto modo di osservare: l'introduzione del DOI, quindi la possibilità di essere censiti e citati, ne è un esempio. Contiamo sul vostro interesse e sul vostro prezioso contributo, ringraziamo tutti coloro che hanno prodotto e pensato questi aggiornamenti e auguriamo a tutti voi un felice e sereno Natale, da trascorrere nel calore della famiglia e un nuovo anno ricco di felicità, affetti e ... sempre tanta curiosità.

Documenti dalle  
nostre Commissioni  
Review

# Controversie nel trattamento dell'asma lieve: quali novità e implicazioni pratiche

## Controversies in the treatment of mild asthma: what news and practical implications

A cura della Commissione Asma e Terapie personalizzate della SIAIP  
**Maria Angela Tosca<sup>1</sup>, Sara Bozzetto<sup>2</sup>, Carlo Capristo<sup>3</sup>,  
Valentina De Vittori<sup>4</sup>, Maria Elisa Di Cicco<sup>5</sup>, Dora Di Mauro<sup>6</sup>,  
Maddalena Leone<sup>7</sup>, Maria Scavone<sup>8</sup>, Amelia Licari<sup>9</sup>**

<sup>1</sup> Centro Allergologico, IRCCS Ospedale Pediatrico G. Gaslini, Genova; <sup>2</sup> Pediatria di Libera Scelta, Padova; <sup>3</sup> Dipartimento della donna e del bambino di Chirurgia generale e specialistica, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli; <sup>4</sup> Pediatria di Libera Scelta, Roma; <sup>5</sup> Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Pediatria, Università degli Studi di Pisa; <sup>6</sup> Pediatria di Libera Scelta, Carpi, AUSL Modena; <sup>7</sup> Dipartimento di Pediatria, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; <sup>8</sup> Unità di Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale San Carlo, Potenza; <sup>9</sup> SC Pediatria, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia

### CORRISPONDENZA

**Mariangela Tosca**  
mariangelatosca@gaslini.org

**Conflitto di interessi:** Maria Angela Tosca, Sara Bozzetto, Valentina De Vittori, Maria Elisa Di Cicco, Dora Di Mauro, Maddalena Leone, Maria Scavone e Amelia Licari dichiarano nessun conflitto di interessi.

**Come citare questo articolo:** Commissione Asma e Terapie personalizzate della SIAIP, a cura della. Tosca MA, Bozzetto S, Capristo C, et al. Controversie nel trattamento dell'asma lieve: quali novità e implicazioni pratiche. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(04):3-9. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2021-8>

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

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

### RIASSUNTO

Il trattamento dell'asma nei bambini rappresenta ancora una sfida importante nella pratica clinica, spesso ostacolata dalla scarsa compliance terapeutica. A partire dal 2019 è stato introdotto un importante cambiamento nelle raccomandazioni *Global Initiative for Asthma* (GINA) per il trattamento dell'asma lieve dei pazienti adulti e adolescenti e nuove evidenze stanno emergendo anche per l'età pediatrica. L'obiettivo di questo articolo è quello di prendere in esame le nuove acquisizioni nell'approccio terapeutico delle forme lievi di asma nella fascia pediatrica e fare il punto sul controllo della patologia asmatica nella realtà pediatrica italiana alla luce delle ultime evidenze scientifiche.

**PAROLE CHIAVE:** asma, bambini, gravità, controllo, corticosteroidi inalatori, broncodilatatori

### SUMMARY

*Asthma treatment in children still represents a major challenge in clinical practice, often hampered by poor therapeutic adherence. Starting in 2019, the Global Initiative for Asthma (GINA) recommendations for the treatment of mild asthma in adults and adolescents significantly changed. Also, new evidences are emerging for the pediatric age. The goal of this article is to examine the new findings in the therapeutic approach of mild forms of asthma in the pediatric age, pointing out the control of asthma in the Italian pediatric "real life" in the light of the latest scientific evidences.*

**KEY WORDS:** asthma, children, severity, control, inhaled corticosteroids, bronchodilators

### INTRODUZIONE

L'asma è una delle malattie respiratorie croniche più frequenti, solitamente caratterizzata da infiammazione cronica delle vie aeree e che provoca sintomi quali respiro sibilante, dispnea, senso di costrizione toracica e tosse, che variano nel tempo in frequenza e intensità. Que-

sti sintomi sono associati a un'ostruzione variabile del flusso aereo, ispessimento delle pareti bronchiali e aumento della produzione di muco <sup>1</sup>.

I pazienti con asma, soprattutto se non trattati, hanno spesso periodi di peggioramento dei sintomi e dell'ostruzione bronchiale (attacchi acuti o riacutizzazioni), che possono anche essere fatali. La maggior parte della morbilità e della mortalità associate all'asma è comunque prevenibile, in particolare con l'uso di corticosteroidi per via inalatoria (CSI) <sup>1</sup>.

L'asma colpisce circa 300 milioni di persone al mondo, di cui circa 30 milioni di bambini e adulti (con meno di 45 anni) in Europa, con una percentuale variabile dal 3 al 10% nei paesi del Nord-ovest Europeo <sup>2</sup>. In Italia la prevalenza dell'asma è di circa l'8% tra la popolazione generale, l'8,9% tra i giovani adulti e il 9,5 e il 10,4% rispettivamente tra bambini e adolescenti <sup>3</sup>.

Definire la gravità dell'asma e valutare e monitorarne il controllo sono momenti essenziali per ottimizzare al meglio il trattamento di questa patologia. La valutazione del controllo dell'asma comprende il controllo dei sintomi e la valutazione dei fattori di rischio che aumentano il rischio di riacutizzazioni, contribuiscono alla perdita di funzione polmonare o aumentano gli effetti collaterali dovuti all'uso dei farmaci. Diversi strumenti validati possono essere utilizzati nella pratica clinica per valutare il controllo dei sintomi dell'asma in età pediatrica, come i test di controllo dell'asma (ACT, *Asthma Control Test/c-ACT, childhood-Asthma Control Test*), la scala visuo-analogica (VAS) <sup>4</sup>. Nel documento GINA il livello di controllo dell'asma è valutato sulla base della frequenza e dell'intensità dei sintomi, sulla necessità di terapia aggiuntiva con broncodilatatori e sulla limitazione delle attività giornaliere <sup>1</sup>. La gravità dell'asma è invece un parametro definito retrospettivamente in base al livello di trattamento richiesto per il controllo dei sintomi e delle riacutizzazioni. Si tratta pertanto di una caratteristica non statica, ma che si modifica nel tempo e che può essere definita solamente quando il paziente abbia raggiunto un buon controllo dei sintomi da diversi mesi, permettendoci di distinguere forme lievi, moderate e gravi di asma <sup>1</sup>.

La maggior parte delle linee guida per il trattamento dell'asma, tra cui le ultime raccomandazioni *Global Initiative for Asthma* (GINA), propongono un approccio "a step" che riflette un crescente incremento nel dosaggio e nella tipologia di farmaci necessari per ottimizzare il controllo dei sintomi e per minimizzare i rischi futuri correlati alla patologia stessa, quali la mortalità, le riacutizzazioni, la limitazione persistente al flusso aereo e gli effetti avversi della terapia farmacologica <sup>1</sup>. Al fine di raggiungere tali obiettivi, un appropriato trattamento farmacologico necessita di essere accompagnato da strategie non farmacologiche che includano l'educazione del paziente alla gestione della patologia, l'utilizzo corretto dei dispositivi, la profilassi ambientale e l'identificazione e il conseguente trattamento delle comorbidità <sup>5</sup>.

Dal 2019 è stato introdotto un importante cambiamento nelle raccomandazioni GINA per il trattamento dell'asma lieve dei pazienti adulti e adolescenti e nuove evidenze stanno emergendo anche per l'età pediatrica. L'obiettivo di questo articolo è quello di prendere in

esame le nuove acquisizioni nell'approccio terapeutico delle forme lievi di asma nella fascia pediatrica e fare il punto sul controllo della patologia asmatica nella realtà pediatrica italiana alla luce delle ultime evidenze scientifiche.

## QUANTO È FREQUENTE L'ASMA LIEVE?

L'asma lieve è l'asma che può essere controllato con i farmaci previsti per gli Step 1 o 2 del trattamento secondo le ultime raccomandazioni GINA elaborate nel 2021 (Tabb. I, II).

Nel complesso, l'asma lieve è il fenotipo più frequente di asma, rappresentando fino al 75% di tutti i pazienti con asma, con una prevalenza mondiale stimata intorno al 3,3% <sup>6</sup>.

Solo pochi studi si sono concentrati sulla prevalenza dell'asma in relazione alla sua gravità. Tra questi studi Rabe et al. hanno valutato 10.939 pazienti asmatici distribuiti in 29 Paesi: la percentuale di asma intermittente si attestava al 22-54% e quella di asma lieve persistente al 12-20%. In questo studio, la classificazione della gravità dell'asma era stata effettuata secondo GINA <sup>7</sup>. Zureik et al. hanno valutato 1.132 pazienti asmatici in uno studio internazionale in cui l'asma è stata classificata come lieve, moderata o grave in base al volume espiratorio forzato in un secondo (FEV1), al numero di esacerbazioni asmatiche e di ricoveri ospedalieri per asma negli ultimi 12 mesi e all'uso di farmaci inalatori al bisogno. Dei 1.132 pazienti asmatici, il 50% aveva un'asma lieve, il 29% un'asma moderata e il 21% un'asma grave. La prevalenza di asma lieve variava a seconda dell'area geografica, dal 63% in Europa al 42% in Australia e Nuova Zelanda <sup>8</sup>. In un altro studio epidemiologico, Firoozi et al. hanno utilizzato un indice di gravità e controllo dell'asma basato sulle definizioni delle linee guida canadesi in una coorte di 139.283 pazienti con asma: la distribuzione dei livelli di gravità era del 63% per l'asma lieve, 23% per l'asma moderata e 14% per l'asma grave <sup>9</sup>. Inoltre, lo studio CREDES ha individuato una percentuale del 49% per l'asma intermittente e del 29% per l'asma lieve con una diversa distribuzione della gravità in base all'età: il 69 e il 15% dei bambini sotto i 5 anni avevano asma intermittente o lieve persistente, mentre il 24 e il 38% dei soggetti oltre i 70 anni presentava rispettivamente asma intermittente o lieve <sup>10</sup>. Infine, Liard et al. hanno classificato 4.362 pazienti asmatici con una combinazione di due classificazioni GINA indipendenti: la prima basata su sintomi e FEV1 (intermittente - fase 1: sintomi asmatici < 1/settimana; asma notturno < 2/mese; FEV1 > 80%; lieve persistente - fase 2: sintomi dell'asma > 1/settimana ma < 1/die, asma notturno > 2/mese ma < 1/settimana, FEV1 > 80%) e la seconda basata sulla terapia di fondo (intermittente - fase 1: nessun farmaco di controllo; lieve persistente - fase 2: CSI a bassa dose giornaliera < 800 µg/die). Gli autori hanno mostrato che, tra i 953 pazienti classificati come fase 1 nella classificazione sintomi-FEV1 solo il 60,3% era nella fase 1 della classificazione finale, mentre il 30,3% dei 1.368 pazienti classificati come fase 2 nella classificazione sintomi-FEV1 veniva assegnato alle categorie di gravità più elevata

**TABELLA I.** Strategie terapeutiche per il trattamento dell'asma lieve in adulti e adolescenti (raccomandazioni GINA 2021). *The GINA asthma treatment strategy - adults and adolescents.*

| Step 1   | Step 2   |
|--|--|
| <b>Opzione 1* (sintomi meno di 4-5 giorni a settimana)</b><br><i>Farmaci di controllo e al bisogno</i><br>Basse dosi di CSI + formoterolo al bisogno   |  |
| <b>Opzione 2<sup>§</sup> (sintomi meno di 2 volte al mese)</b><br><i>Farmaci di controllo</i><br>CSI associati all'uso di SABA al bisogno<br><i>Farmaci al bisogno</i><br>SABA quando necessario | <b>Opzione 2<sup>§</sup> (sintomi più di 2 volte al mese ma meno di 4-5 giorni a settimana)</b><br><i>Farmaci di controllo</i><br>Basse dosi giornaliere di CSI<br><i>Farmaci al bisogno</i><br>SABA quando necessario |
| <i>Altre opzioni:</i> basse dosi di CSI associati all'uso di SABA al bisogno <i>oppure</i> LTRA assunti giornalmente <i>oppure</i> considerare immunoterapia per acari come terapia aggiuntiva   |  |

CSI: corticosteroidi inalatori; LTRA: antagonisti recettoriali dei leucotrieni; SABA: beta2-agonisti a breve durata d'azione.

\* Opzione 1: prima scelta per terapia di mantenimento e al bisogno: utilizzare CSI + formoterolo al bisogno riduce il rischio di riacutizzazioni rispetto all'uso di SABA al bisogno.

§ Opzione 2: terapia alternativa di mantenimento e al bisogno: prima di considerare una terapia con SABA al bisogno, è importante verificare l'aderenza terapeutica alla terapia giornaliera di mantenimento.

**TABELLA II.** Strategie terapeutiche per il trattamento dell'asma lieve in età pediatrica (raccomandazioni GINA 2021). *The GINA asthma treatment strategy - children 6-11 years.*

|  | Bambini (6-11 anni)  | Bambini (< 5 anni)   |
|--|--|--|
| <b>Step 1</b> (sintomi meno di due volte al mese e nessun fattore di rischio di riacutizzazione) | <i>Farmaci di controllo</i><br>Prima scelta: basse dosi di CSI associati all'uso di SABA al bisogno<br>Altre opzioni: basse dosi giornaliere di CSI<br><i>Farmaci al bisogno</i><br>SABA quando necessario   | <i>Farmaci di controllo</i><br>Prima scelta: nessuna<br>Altre opzioni: nessuna<br><i>Farmaci al bisogno</i><br>SABA quando necessario  |
| <b>Step 2</b> (sintomi due o più volte al mese, ma non giornalieri)                              | <i>Farmaci di controllo</i><br>Prima scelta: basse dosi giornaliere di CSI<br>Altre opzioni: LTRA assunti giornalmente <i>oppure</i> basse dosi di CSI associati all'uso di SABA al bisogno<br><i>Farmaci al bisogno</i><br>SABA quando necessario | <i>Farmaci di controllo</i><br>Prima scelta: basse dosi giornaliere di CSI<br>Altre opzioni: LTRA assunti giornalmente <i>oppure</i> brevi cicli intermittenti di CSI da iniziare subito all'insorgenza dei primi sintomi respiratori<br><i>Farmaci al bisogno</i><br>SABA quando necessario |

CSI: corticosteroidi inalatori; LTRA: antagonisti recettoriali dei leucotrieni; SABA: beta2-agonisti a breve durata d'azione.

nella classificazione finale, mostrando come il livello di trattamento associato a una classificazione integrata dei sintomi e della funzionalità respiratoria possa modificare la classificazione della gravità dell'asma<sup>11</sup>.

Per quanto riguarda i bambini di età compresa tra 6 e 12 anni, la maggior parte è affetto da asma lieve, mentre i casi di asma grave non superano più del 5% dei casi globali osservati nella popolazione pediatrica<sup>12,13</sup>. Dati estrapolati da studi epidemiologici confermano infatti che i fenotipi di asma intermittente e lieve persistente rappresentano la maggiore parte nella popolazione pediatrica<sup>14</sup>.

## IL RISCHIO DELL'ASMA LIEVE E L'EVOLUZIONE DELLE STRATEGIE DI TRATTAMENTO

Sebbene sia ben consolidato il concetto di asma come malattia caratterizzata da infiammazione cronica delle vie aeree, per molti anni le forme intermittenti e lievi sono state trattate con il solo utilizzo di farmaci sintomatici. Nello specifico, differenti linee guida hanno suggerito nello Step 1 il solo trattamento con beta-2 agonisti a breve durata d'azione (SABA), pur non avendo questo farmaco proprietà

antinfiammatorie<sup>15</sup>. L'infiammazione è stata inizialmente considerata un elemento presente solo nelle forme di asma moderato-grave, ritenendo al contrario le forme lievi e intermittenti come condizioni caratterizzate principalmente da iperreattività bronchiale, sebbene già nel 1988 e successivamente nel 1990 alcuni autori abbiano dimostrato la presenza di un marcata componente flogistica nel lavaggio bronco-alveolare in un gruppo di pazienti con asma lieve, sia sintomatici che asintomatici<sup>16,17</sup>.

È stato stimato che la frequenza di riacutizzazioni gravi nei pazienti con asma lieve si attesta intorno a 0,12-0,77 per paziente/anno e che circa il 30-40% delle esacerbazioni in questo gruppo di pazienti richiede interventi di emergenza<sup>6</sup>. La bassa frequenza e/o la natura in genere non problematica dei sintomi nei pazienti con asma lieve si associa spesso a una non soddisfacente aderenza terapeutica alla terapia di fondo, in particolare ai CSI, contribuendo a un uso eccessivo di SABA. L'eccessiva dipendenza dai SABA è peraltro favorita dalla percezione di un rapido sollievo dai sintomi quando tali farmaci vengono utilizzati<sup>18-21</sup>.

Gli eventi avversi correlati all'utilizzo di SABA sono stati argomento di estese ricerche nel tempo. Alcuni di questi effetti, come la tachicardia, i tremori, la cefalea, sono dovuti alla perdita di selettività recettoriale, mentre un meccanismo di desensibilizzazione dei recettori  $\beta_2$  determinerebbe una perdita dell'effetto broncoprotettivo o un'esacerbazione dell'infiammazione a carico delle vie aeree<sup>22</sup>. Effetti avversi più gravi includono un'improvvisa broncocostrizione (broncospasmo paradossale), ipokaliemia, infarto miocardico<sup>23</sup>. Inoltre, lo scarso controllo dell'asma è stato strettamente associato all'uso incostante di farmaci "di controllo" e al conseguente abuso di SABA<sup>15</sup>.

Evidenze recenti hanno chiarito che l'associazione tra SABA ed eventi avversi non è necessariamente dovuta all'azione diretta di tali farmaci, bensì al fatto che questi farmaci vengono utilizzati preferenzialmente dal paziente rispetto ai CSI o all'associazione CSI-beta-agonisti a lunga durata d'azione (LABA) e che il loro sovra-utilizzo può mascherare il peggioramento dei sintomi dell'asma<sup>24</sup>.

Inoltre, è riconosciuto che l'abuso di SABA è associato a un aumento del rischio di morte per asma<sup>25</sup>, un dato purtroppo confermato dal report inglese "National Review of Asthma Deaths" che ha dimostrato come un aumento dell'uso di SABA e la mancanza di uso di CSI siano entrambi associati a un aumento della mortalità<sup>26</sup>. In particolare, l'analisi condotta su scala nazionale in Gran Bretagna sui decessi per asma nel 2014 ha mostrato come il 9% delle morti correlate all'asma si verificava nei pazienti trattati con solo SABA e che il 39% era associato a un'eccessiva prescrizione di SABA<sup>26</sup>. Queste preoccupanti osservazioni sono state supportate da studi meccanicistici che mostrano come l'uso regolare di SABA, anche solo una volta a settimana, sia associato a un aumento della broncocostrizione da sforzo<sup>27</sup> e a infiammazione allergica delle vie aeree<sup>28</sup>, e da studi che dimostrano che l'erogazione di tre o più inalatori di SABA all'anno (utilizzo  $\geq$  3-4 volte a settimana) sia associato a un aumento delle riacutizzazioni asmatiche<sup>29</sup> e ad aumentata mortalità<sup>30</sup>.

Non sorprende, quindi, che nel 2014 il documento GINA abbia ri-

stretto l'utilizzo dei SABA ai pazienti con una frequenza di sintomi pari o inferiore a due volte al mese e assenza di fattori di rischio per riacutizzazioni. La preoccupazione legata ai rischi connessi all'approccio ormai datato di trattare l'asma lieve con il solo SABA ha portato, nell'aprile 2019, alla pubblicazione di nuove raccomandazioni. Secondo gli esperti GINA, l'aggiornamento delle raccomandazioni terapeutiche pubblicato nel 2019 potrebbe essere considerato il cambiamento più importante nella gestione dell'asma degli ultimi 30 anni: in sostanza, la nuova strategia GINA 2019 non supporta più la sola terapia con SABA allo Step 1 di trattamento, ma include l'utilizzo al bisogno dell'associazione CSI-formoterolo. Tale indicazione, off-label in età pediatrica nella maggior parte dei Paesi, è stata formulata tenendo conto dell'ampio profilo di sicurezza già dimostrato circa l'utilizzo di CSI e CSI-LABA rispetto ai SABA in monoterapia. Queste raccomandazioni sono basate su evidenze estrapolate da diversi studi come SYGMA 1 e 2 (*Symbicort Given As Needed in Mild Asthma*), che supportano l'uso di tale associazione come terapia al bisogno<sup>31</sup> e mostrano la non inferiorità della combinazione budesonide-formoterolo al bisogno, rispetto alla terapia di mantenimento con CSI (e SABA al bisogno), nel ridurre il tasso annuo di riacutizzazioni gravi nei pazienti con asma lieve<sup>18</sup>.

Il razionale sotteso alla strategia SYGMA ha una base fisiopatologica. Difatti, è stato dimostrato che la somministrazione di LABA può influenzare la disponibilità dei recettori per i glucocorticoidi e innescare la funzione di questi recettori all'interno del nucleo e, viceversa, i glucocorticoidi possono modulare la funzione dei recettori  $\beta$ -agonisti aumentandone l'espressione e inibendone la down-regulation, così da prevenirne i meccanismi di tachifilassi, ovvero di mancata risposta al farmaco<sup>31</sup>.

I risultati dei recenti studi START (*Symbicort Turbohaler Asthma Reliever Therapy*) e PRACTICAL (*Personalised Asthma Combination Therapy with an Inhaled Corticosteroid And fast-onset Long-acting beta agonist*) hanno avvalorato questi risultati non supportando la monoterapia con SABA<sup>32,33</sup>.

Partendo da tali presupposti, le linee guida GINA 2020 hanno ulteriormente sconsigliato l'utilizzo del SABA in monoterapia nello Step 1 e raccomandato la somministrazione di basse dosi di CSI ogniqualvolta venga utilizzato il SABA oppure basse dosi giornaliere di CSI continue nei bambini di età compresa tra 6 e 11 anni, e la combinazione al bisogno di basse dosi di CSI e formoterolo come terapia preferenziale negli adolescenti e negli adulti.

Nell'aggiornamento del 2021, GINA sottolinea che la somministrazione di CSI associata all'uso di SABA al bisogno è preferibile alla somministrazione quotidiana di CSI nei bambini di 6-11 anni di età con una frequenza di sintomi inferiore a due volte al mese (Step 1), essendo altamente probabile in questo gruppo di pazienti una scarsa aderenza terapeutica (Tab. II). Qualora i sintomi siano presenti due o più volte al mese (Step 2) è invece raccomandata la somministrazione quotidiana di CSI a basse dosi sempre nei bambini di 6-11 anni<sup>1</sup>.

Nel gruppo di adolescenti e adulti viene suggerito un approccio a 2 opzioni basato sulle evidenze circa gli esiti, con le due scelte di far-

maci *controller* e *reliever* in base alla gravità dell'asma (Tab. I). Nello specifico, l'opzione 1 accorpa gli Step 1 e 2 suggerendo la combinazione di basse dosi di CSI e formoterolo come terapia *reliever* di prima scelta, mentre l'opzione 2 suggerisce la somministrazione di CSI ogniqualvolta venga utilizzato il SABA come alternativa nello Step 1. L'opzione 2 rappresenta un'alternativa qualora l'opzione 1 non sia possibile o non sia preferita dal paziente che non presenta riacutizzazioni con la terapia di controllo in atto. Prima di considerare un approccio con SABA come terapia *reliever*, è comunque importante verificare l'aderenza terapeutica del paziente alla terapia di controllo quotidiana<sup>1</sup>.

Nella scelta tra le due opzioni principali raccomandata nello Step 2 per gli adolescenti, è opportuno tenere in considerazione alcuni fattori: i) la presenza di uno o più fattori di rischio non modificabili per l'insorgenza di riacutizzazioni o di perdita progressiva di funzione polmonare (tra cui storia di riacutizzazioni molto gravi o quasi-fatali, persistente esposizione ad allergeni rilevanti, persistenza dell'abitudine al fumo, presenza di importanti comorbidità, bassi valori di FEV1 e valori persistentemente abnormi degli indicatori di infiammazione bronchiale (eosinofilia nel sangue o nell'espettorato, aumentato ossido nitrico esalato [FeNO]); ii) l'attitudine del paziente all'autogestione e la capacità di essere un buon percettore dei sintomi; iii) le precedenti esperienze di trattamento, inclusi i possibili effetti collaterali.

## IL CONTROLLO DELL'ASMA

Il controllo dei sintomi asmatici e la riduzione dei rischi futuri correlati alla patologia costituiscono l'obiettivo a lungo termine per una gestione ottimale dell'asma.

Le più recenti linee guida sottolineano l'importanza della valutazione e del monitoraggio del controllo della malattia per la sua gestione<sup>1,34-37</sup>. Il monitoraggio del controllo dell'asma aiuta a determinare se la terapia farmacologica è adeguata alla gravità e a modificare la terapia in base all'andamento dei sintomi con l'approccio "step by step". GINA identifica tre livelli di controllo dell'asma: asma ben controllato, parzialmente controllato e non controllato<sup>1</sup>.

Una delle difficoltà principali che si riscontrano nella pratica clinica è però la mancanza di una valutazione unica e universalmente riconosciuta per il controllo dell'asma che includa sia elementi soggettivi, come la sintomatologia riferita dai pazienti, sia misure oggettive dei sintomi e/o della funzionalità polmonare. I sintomi e la funzionalità respiratoria rappresentano due aspetti differenti dell'asma che non sempre correlano nel tempo e per questo devono essere entrambi monitorati.

Per la valutazione del controllo dell'asma, il documento GINA suggerisce di valutare le ultime quattro settimane prendendo in considerazione la frequenza dei sintomi, l'uso del broncodilatatore, il numero dei risvegli notturni e le limitazioni delle normali attività quotidiane, nonché i fattori di rischio che possono essere responsabili di scarsi risultati futuri<sup>1</sup>. La misura degli indici spirometrici di funzionalità respiratoria fa parte delle misure oggettive utili a valutare il controllo

dell'asma; in particolare il FEV1 è parte integrante della valutazione della gravità dell'asma, del controllo e della risposta al trattamento<sup>38</sup>. La spirometria va, perciò, effettuata alla diagnosi, dopo 3-6 mesi dall'inizio della terapia e poi periodicamente, soprattutto nei bambini e nei soggetti a rischio più elevato di riacutizzazioni o di declino della funzionalità respiratoria.

Recenti evidenze dimostrano che il controllo ottimale dell'asma in età pediatrica è difficile da raggiungere nella pratica clinica quotidiana. Sebbene siano stati fatti importanti progressi nella comprensione dei meccanismi patogenetici dell'asma e nonostante lo sviluppo e l'implementazione di linee guida internazionali e di nuovi farmaci per il suo trattamento, molti pazienti in età pediatrica presentano ancora una condizione di asma non controllata. Questo aspetto impone uno sforzo comune per comprendere le motivazioni alla base dello scarso controllo della malattia, che è associato a un aumentato numero di riacutizzazioni, alla compromissione della qualità della vita e a una persistente ostruzione bronchiale<sup>39</sup>.

A questo proposito nuove strategie sono in fase di ricerca per implementare una gestione dell'asma che sia efficace e più aderente alla "real life". La SIAIP ha recentemente coordinato e realizzato uno studio multicentrico ("Control'Asma" study) con lo scopo di valutare il controllo dell'asma nei bambini e negli adolescenti sul territorio nazionale. Sono stati coinvolti 10 centri italiani di terzo livello di Allergologia pediatrica, dove sono stati arruolati consecutivamente 480 bambini e adolescenti con asma (333 maschi, età media 11,2 anni)<sup>40-43</sup>.

In questi pazienti sono stati valutati la storia clinica, l'uso dei farmaci, le prove di funzionalità respiratoria e la scala VAS, che valuta la percezione dei sintomi attraverso una scala con punteggio da 1 a 10 (1 = respirazione molto difficoltosa, 10 = respirazione ottimale). È stato inoltre somministrato il questionario c-ACT per la valutazione del controllo dell'asma nella versione rivolta anche al genitore per i bambini di età < 12 anni e il questionario ACT per i bambini di età ≥ 12 anni. I primi risultati di questo studio hanno mostrato che l'asma in età pediatrica sembra esordire precocemente (a 6 anni circa) con una prevalenza maggiore nei maschi (circa il 70%). La rinite rappresenta una comorbidità in quasi il 90% dei soggetti e ben il 95% dei bambini/adolescenti valutati presenta un'allergia respiratoria<sup>40-45</sup>.

Raccogliendo i dati secondo le 4 domande GINA (relative alle ultime 4 settimane), il 55% dei bambini aveva raggiunto un buon controllo della malattia, ma ben il 45% dei soggetti analizzati non aveva raggiunto, o solo parzialmente, il controllo dell'asma (in particolare il 32,4% aveva asma parzialmente controllato e il 12,6% asma non controllato). Molti fattori potrebbero essere coinvolti nel mancato controllo, tra cui la scarsa aderenza alla terapia, la presenza di fenotipi-endotipi gravi di malattia, le comorbidità e i disturbi della sfera emotiva, quali ansia e depressione tra i pazienti, ma anche tra i genitori. Confrontando nello specifico i tre gruppi con diverso livello di controllo, si evidenzia che i pazienti non controllati, mostravano valori più bassi alla spirometria e bassi punteggi di cACT /ACT e VAS, così come un maggiore uso di farmaci corticosteroidi (sia orali che per via inalatoria). Alcuni lavori recentemente pubblicati e derivati dallo studio "Control'Asma" mettono in risalto un'importante infor-

mazione: la valutazione della percezione dei sintomi (VAS) e la raccolta di punteggi e scale utili al monitoraggio di malattia possono essere strumenti semplici per avere informazioni immediate sulla condizione del paziente, sia per quanto riguarda gli aspetti clinici che funzionali<sup>40-45</sup>.

Queste evidenze suggeriscono la necessità di implementare le conoscenze sulle caratteristiche e necessità non soddisfatte dei bambini con asma, per assicurare loro un migliore supporto, intervenendo in fase precoce sulla prevenzione della cronicità della malattia, migliorando il controllo dei sintomi, la qualità di vita dei pazienti e dei loro genitori e riducendo i costi sociali legati alla gestione e alle ripercussioni a lungo termine dell'asma.

Uno dei principali e più comuni ostacoli che si incontrano nella gestione dell'asma in età pediatrica è infatti riuscire a ottenere una buona *compliance* ai trattamenti, in particolare ai farmaci di controllo a lungo termine. Non sorprende che la *compliance* sia peggiore negli adolescenti e nell'asma lieve rispetto all'asma moderato o grave<sup>39</sup> e molti studi dimostrano che una *compliance* non adeguata è associata a uno scarso controllo dei sintomi e a una ridotta qualità della vita. In questo contesto, le nuove tecnologie digitali offrono grandi possibilità per migliorare la gestione dell'asma<sup>46</sup>: infatti, sono già disponibili diversi tipi di applicazioni digitali per l'asma infantile, che vanno dal monitoraggio elettronico dei sintomi e dell'utilizzo dei farmaci (con la possibilità di impostare promemoria acustici quotidiani) a materiale didattico interattivo, quali video o giochi interattivi sulla tecnica inalatoria<sup>47</sup>. Inoltre, sono disponibili molte app gratuite per smartphone che forniscono quotidianamente dati su meteo, inquinamento atmosferico e concentrazione di pollini, ma non esiste una metodica di valutazione standard per stabilirne la qualità tecnica e scientifica né la sicurezza della condivisione dei dati. Le società scientifiche stanno valutando questi aspetti e implementando specifici progetti sugli aspetti pratici di gestione dell'asma e le relative opportunità e si spera che nel prossimo futuro medici e pazienti avranno indicazioni precise su quale strategia digitale utilizzare e con quali modalità<sup>48</sup>.

## CONCLUSIONI

Il trattamento dell'asma nei bambini, in particolare quelli con asma lieve, rappresenta ancora una sfida importante nella pratica clinica, spesso ostacolata dalla scarsa *compliance* terapeutica. Attualmente sono disponibili diverse strategie di trattamento e basse dosi di CSI consentono di mantenere in condizioni di buon controllo la maggior parte dei bambini asmatici, in particolare quelli con infiammazione di tipo 2 (atopia, eosinofilia, aumento del FeNO).

Le linee guida internazionali stanno cambiando l'approccio al trattamento delle forme più lievi di asma, sottolineando l'importanza dei farmaci antinfiammatori da somministrare insieme ai broncodilatatori, ma probabilmente questa evoluzione richiederà tempo per essere conosciuta e applicata nella pratica. Studi futuri su biomarcatori clinici, genetici e di laboratorio faranno luce sui possibili fenotipi di asma lieve per definire la migliore strategia per questi pazienti.

## Bibliografia

- 1 Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention 2021. Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org). Accessed May 2021.
- 2 Gibson GJ, Loddenkemper R, Sibille Y, et al. European Lung white book: Respiratory Health and disease in Europe. Available at <https://www.ers-education.org>. Accessed May 2021.
- 3 Baldacci S, Simoni M, Maio S, et al. Prescriptive adherence to GINA guidelines and asthma control: an Italian cross-sectional study in general practice. *Respir Med* 2019;146:10-17. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.11.001>
- 4 Licari A, Brambilla I, Marseglia A, et al. Difficult vs severe asthma: definition and limits of asthma control in the pediatric population. *Front Pediatr* 2018;6:170. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00170>
- 5 Kalayci O, Abdelateef H, Pozo Beltrán CF, et al. Challenges and choices in the pharmacological treatment of non-severe pediatric asthma: A commentary for the practicing physician. *World Allergy Organ J* 2019;12:100054. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2019.100054>
- 6 Dusser D, Montani D, Chanez P, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy* 2007;62:591-604. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01394.x>
- 7 Rabe KF, Adachi M, Lai CK, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:40-47. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.04.042>
- 8 Zureik M, Neukirch C, Leynaert B, et al. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma: cross-sectional study from European Community respiratory health survey. *Br Med J* 2002;325:411-414. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7361.411>
- 9 Firooz F, Lemièrre C, Beauchesne MF, et al. Development and validation of database indexes of asthma severity and control. *Thorax* 2007; 62:581-587. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.061572>
- 10 Com-Ruelle L, Crestin B, Dumesnil S. L'asthme en France selon les stades de sévérité. Paris: CREDES 2000 (Rapport n. 1290).
- 11 Liard R, Leynaert B, Zureik M, et al. Using global initiative for asthma guidelines to assess asthma severity in populations. *Eur Respir J* 2000;16:615-620. <https://doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.16d08.x>
- 12 Deliu M, Yavuz TS, Sperrin M, et al. Features of asthma which provide meaningful insights for understanding the disease heterogeneity. *Clin Exp Allergy* 2018;48:39-47. <https://doi.org/10.1111/cea.13014>
- 13 Deliu M, Belgrave D, Sperrin M, et al. Asthma phenotypes in childhood. *Expert Rev Clin Immunol* 2017;13:705-713. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1257940>
- 14 Ferrante G, La Grutta S. The burden of pediatric asthma. *Frontiers in Pediatrics* 2018;6:186. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00186>
- 15 O'Byrne PM, Jenkins C, Bateman ED. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? *Eur Respir J* 2017;50:1701103. <https://doi.org/10.1183/13993003.01103-2017>
- 16 Wardlaw AJ, Dunnette S, Gleich GJ, et al. Eosinophils and mast cells in bronchoalveolar lavage in subjects with mild asthma. Relationship to bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:62-69. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/137.1.62>
- 17 Foresi A, Bertorelli G, Pesci A, et al. Inflammatory markers in bronchoalveolar lavage and in bronchial biopsy in asthma during remission. *Chest* 1990;98:528-535. <https://doi.org/10.1378/chest.98.3.528>

- 18 Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1877-1887. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715275>
- 19 Barnes CB, Ulrik CS. Asthma and adherence to inhaled corticosteroids: current status and future perspectives. *Respir Care* 2015;60:455-468. <https://doi.org/10.4187/respcare.03200>
- 20 Beasley R, Weatherall M, Shirtcliffe P, et al. Combination corticosteroid/beta-agonist inhaler as reliever therapy: a solution for intermittent and mild asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:39-41. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.10.053>
- 21 Muneswarao J, Hassali MA, Ibrahim B, et al. It is time to change the way we manage mild asthma: an update in GINA 2019. *Respir Res* 2019;20:183. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1159-y>
- 22 Billington CK, Penn RB, Hall IP.  $\beta_2$  Agonists. *Handb Exp Pharmacol* 2017;237:23-40. [https://doi.org/10.1007/164\\_2016\\_64](https://doi.org/10.1007/164_2016_64)
- 23 Magee JS, Pittman LM, Jette-Kelly LA. Paradoxical bronchoconstriction with short-acting beta agonist. *Am J Case Rep* 2018;19:1204-1207. <https://doi.org/10.12659/AJCR.910888>
- 24 Martin MJ, Harrison TW. Is it time to move away from short-acting beta agonists in asthma management? *Eur Respir J* 2019;53:1802223. <https://doi.org/10.1183/13993003.02223-2018>
- 25 Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, et al. The use of  $\beta$ -agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992;326:501-506. <https://doi.org/10.1056/NEJM199202203260801>
- 26 Levy M, Andrews R, Buckingham R, et al. Why asthma still kills: the National Review of Asthma Deaths (NRAD). London: Royal College of Physicians 2014.
- 27 Inman MD, O'Byrne PM. The effect of regular inhaled albuterol on exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:65-69. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.1.8542164>
- 28 Gauvreau GM, Jordana M, Watson RM, et al. Effect of regular inhaled albuterol on allergen-induced late responses and sputum eosinophils in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1738-1745. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.6.96-08042>
- 29 Stanford RH, Shah MB, D'Souza AO, et al. Short-acting  $\beta$ -agonist use and its ability to predict future asthma-related outcomes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:403-407. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.08.014>
- 30 Nwaru BI, Ekstrom M, Hasvold P, et al. Overuse of short-acting  $\beta_2$ -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J* 2020;55:1901872. <https://doi.org/10.1183/13993003.01872-2019>
- 31 O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865-1876. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715274>
- 32 Fingleton J, Hardy J, Baggott C, et al. Description of the protocol for the PRACTICAL study: a randomised controlled trial of the efficacy and safety of ICS/LABA reliever therapy in asthma. *BMJ Open Res* 2017;4:e000217. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2017-000217>
- 33 Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019;380:2020-2030. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901963>
- 34 Chipps BE, Bacharier LB, Farrar JR, et al. The pediatric asthma yardstick. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:559-579. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.04.002>
- 35 British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax* 2014;69(Suppl 1):1-192.
- 36 Australian Asthma Handbook Melbourne: National Asthma Council, Australia. <https://www.astmahandbook.org.au>. Accessed May 2021.
- 37 NICE. Asthma: diagnosis, monitoring, and chronic asthma management. NICE guideline. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80>. Accessed May 2021.
- 38 Dinakar C, Chipps BE, Section on allergy and immunology, et al. Clinical Tools to Assess Asthma Control in Children. *Pediatrics* 2017;139:e20163438. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3438>
- 39 Papadopoulou N, Čustović A, Cabana M, et al. Pediatric asthma: An unmet need for more effective, focused treatments. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:7-16. <https://doi.org/10.1111/pai.12990>
- 40 Licari A, Ciprandi G, Marseglia GL, et al. Asthma in children and adolescents: the Control'Asma project. *Acta Biomed* 2020;91(11-S):e2020002. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i11-S.10295>
- 41 Tosca MA, Licari A, Pistorio A, et al. Control'Asma Project: new insights. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31(Suppl 26):23-25. <https://doi.org/10.1111/pai.13353>
- 42 Tosca MA, Pistorio A, Silvestri M, et al. The comparison between children and adolescents with asthma provided by the real-world "Control'Asma" study. *J Asthma* 2021;1-6. <https://doi.org/10.1080/02770903.2021.1941089>
- 43 Tosca MA, Marseglia GL, Ciprandi G, et al. The real-world "Control'Asma" study: a nationwide taskforce on asthma control in children and adolescents. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2021;49:32-39. <https://doi.org/10.15586/aei.v49i1.14>
- 44 Tosca MA, Duse M, Marseglia G, et al. The practical clinical relevance of rhinitis classification in children with asthma: outcomes of the "Control'Asma" study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:516-519. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2019.08.003>
- 45 Tosca MA, Marseglia GL, Ciprandi G, et al. The treatment of allergic rhinitis in asthmatic children and adolescents: practical outcomes from the real-world "Control'Asma" study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2021;53:143-145. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.171>
- 46 Kagen S, Garland A. Asthma and Allergy Mobile Apps in 2018. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019;19:6. <https://doi.org/10.1007/s11882-019-0840-z>
- 47 Ferrante G, Licari A, Marseglia GL, et al. Digital health interventions in children with asthma. *Clin Exp Allergy* 2021;51:212-220. <https://doi.org/10.1111/cea.13793>
- 48 Matricardi PM, Dramburg S, Alvarez-Perea A, et al. The role of mobile health technologies in allergy care: an EAACI position paper. *Allergy* 2020;75:259-272. <https://doi.org/10.1111/all.13953>

# Cross-reactive Carbohydrate Determinants (CCD): biochimica, epidemiologia, impatto diagnostico e clinico

## Cross-reactive Carbohydrate Determinants (CCD): biochemistry, epidemiology, diagnostical and clinical impact

Paolo Maria Matricardi, Ekaterina Sergueevna Potapova

Department of Pediatric Respiratory Medicine, Immunology and Critical Care Medicine, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin and Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Germany

### RIASSUNTO

All'inizio degli anni '80, Rob Aalberse ha osservato in vari pazienti allergici anticorpi IgE che reagivano contro la componente glucidica, invece della componente proteica delle molecole allergeniche. Due importanti proprietà caratterizzavano questi anticorpi: 1) l'incapacità di indurre un'efficiente degranulazione dei mastociti a contatto con l'antigene; 2) la capacità di interagire con diverse glicoproteine allergeniche.

Aalberse ha anche previsto molte ramificazioni derivate dalle sue osservazioni: a) la bassa rilevanza patogenetica di questi anticorpi nel causare reazioni allergiche; b) il rischio che questi anticorpi confondessero i risultati dei test allergologici in vitro, dando luogo a test positivi per diversi estratti allergenici in assenza di un'effettiva patogenicità di quegli stessi estratti; c) la necessità di prevenire falsi positivi trattando i reagenti allergenici per rimuovere i loro componenti glucidici; d) la necessità di privare il siero del paziente di questi anticorpi prima di esaminare il siero stesso per la sua reattività IgE contro gli estratti allergenici.

Inoltre, Rob Aalberse ha coniato la duratura definizione di "Determinanti di carboidrati cross-reattivi" (CCD). Questa revisione è dedicata ai cosiddetti CCD "classici" e mira a: a) riassumere le informazioni di base sulla natura biochimica dei CCD; b) presentare gli aspetti epidemiologici della risposta delle IgE ai CCD; c) descrivere i due principali tipi di interferenza dei CCD nei test allergologici in vitro e il loro superamento; d) ampliare la panoramica delle IgE contro i CCD, in particolare nei parassiti, e le ipotesi sulla loro giustificazione evolutiva.

Infine, cercheremo di evidenziare le domande di ricerca aperte e gli esempi di ricerca in corso per rispondere.

**PAROLE CHIAVE:** allergia, determinanti carboidratici cross-reattivi (CCD), IgE, test di laboratorio, skin prick test, glicani, pollini, insetti, piante

### SUMMARY

*In the early 1980s, Rob Aalberse observed, in various allergic patients, IgE antibodies that reacted against the glucose component, instead of the protein component of the allergenic molecules. Two important properties characterized these antibodies: (1) inability to induce an efficient mast cell degranulation when in contact with the antigen; (2) ability to interact with different allergenic glycoproteins.*

### Review

### CORRISPONDENZA

Paolo Maria Matricardi  
paolo.matricardi@charite.de

**Conflitto di interessi:** gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

**Come citare questo articolo:** Matricardi PM, Potapova ES. Cross-reactive Carbohydrate Determinants (CCD): biochimica, epidemiologia, impatto diagnostico e clinico. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(04):10-16. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2021-9>

© 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>

Aalberse also predicted many ramifications derived from his observations: (a) Low pathogenetic relevance of these antibodies in causing allergic reactions; (b) The risk of these antibodies confounding the results of *in vitro* allergy tests, resulting in positive tests for different allergenic extracts in the absence of an actual pathogenecity of those same extracts; (c) The need to prevent false positives by treating allergenic reagents to remove their glucose components; or (d) The need to deprive the patient serum of these antibodies before examining the serum itself for its IgE reactivity against allergenic extracts.

Additionally, Rob Aalberse coined the enduring definition of "Cross-reactive Carbohydrate Determinants" (CCD). This review is dedicated to the so-called "classic" CCDs and aims to (a) summarize basic information on the biochemical nature of CCDs; (b) present the epidemiological aspects of the IgE response to CCDs; (c) describe the two main types of CCD interference in *in vitro* allergy tests and their overcoming, and (d) broaden the overview of IgE against CCDs, namely in parasites, and the hypotheses about their evolutionary justification.

Lastly, we will try to highlight open research questions and examples of ongoing research to answer them.

**KEY WORDS:** allergy, cross-reactive carbohydrate determinants (CCD), IgE, laboratory test, skin prick test, glycans, pollen, insects, plants

## INTRODUZIONE

All'inizio degli anni '80, Rob Aalberse osservò in diversi pazienti allergici la presenza di anticorpi IgE che reagivano non contro la componente proteica degli estratti allergenici, bensì contro la loro componente glicidica<sup>1</sup>. Questi anticorpi non inducono, al contatto con l'antigene, la degranolazione e sono altamente cross-reattivi. Questi glicani, definiti da Aalberse stesso "Cross-reactive Carbohydrate Determinants" (CCD), ovvero "determinanti carboidratici a reazione crociata"<sup>1</sup>, hanno una notevole importanza nella diagnostica, provocando quindi false positività nella diagnostica *in vitro* delle IgE.

## 1. BIOCHIMICA DEI CCD

### 1.A. Definizione

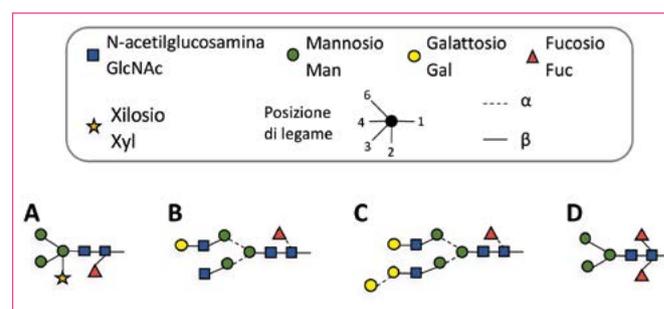
Un'ampia categoria di proteine si distingue per il fatto di legare oligosaccaridi (glicani) sulla sua superficie, guadagnandosi quindi il nome di "glicoproteine". In allergologia, il termine CCD è stato coniato per diversi tipi di oligosaccaridi (circa 20 quelli fin qui caratterizzati) che vengono riconosciuti come determinanti antigenici (epitopi B) da anticorpi IgE umani e che, essendo espressi in molte specie vegetali (incluse graminacee, alberi, piante erbacee) o animali (inclusi nematodi, molluschi, artropodi), giustificano anche una cross-reattività tra glicoproteine di specie diverse, altrimenti non correlate tra loro.

### 1.B. Struttura

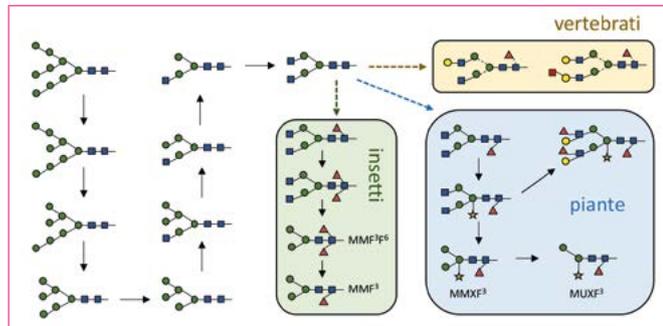
Tranne alcune rilevanti eccezioni, i CCD appartengono alla categoria degli "N-glicani" perché si legano in modo covalente alla struttura peptidica della proteina tramite l'azoto di un gruppo ammidico. Gli elementi di base che compongono i CCD includono, necessariamente, mannosio (Man), N-acetilglucosamina (GlcNAc), fucosio (Fuc) e, in alcuni casi, xilosio (Xyl), galattosio (Gal) e acido N-acetilneuraminico (NeuNac), i quali sono codificati per consenso secondo simboli grafici specifici (Fig. 1)<sup>2</sup>. Tra gli N-glicani, quelli che vengono riconosciuti dalle IgE contengono fucosio, legato in posizione  $\alpha$ 1,3 ( $\alpha$ 1,3-fucosio) al residuo più interno di GlcNAc<sup>3</sup>. Alcuni di questi glicani contengono anche un residuo monomero di xilosio, legato a un residuo di mannosio in posizione  $\beta$  ( $\beta$ 1,2-xilosio). Come accennato, esiste un tipo di

N-glicani che, al contrario dei CCD oggi denominati "classici", producono reazioni allergiche a volte anche gravi: si tratta dell' $\alpha$ 1,3-galattosio ( $\alpha$ GAL), il cui ruolo in allergologia è ampiamente illustrato in un'altra review di questo volume della RIAP<sup>4</sup>.

Gli N-glicani IgE-reattivi con nucleo  $\alpha$ 1,3-fucosio si presentano in diverse forme, tipiche di distinte categorie di specie (piante, insetti, ecc.) (Fig. 1). Le IgE si legano anzitutto al residuo di fucosio, ma perché questo legame avvenga sembra siano molto importanti altre componenti, quali il residuo di Man legato all' $\alpha$ 1,6, la GlcNAc o lo stesso Xyl<sup>5</sup>. Le diverse vie di sintesi e trasformazione endocellulare degli N-glicani generano diverse varianti, molte delle quali condividono gli elementi essenziali per il riconoscimento da parte degli anticorpi IgE (Fig. 2)<sup>2</sup>. Da un lato, i pollini di graminacee, piante erbacee e alberi (ad esempio il loglio, la segale, l'ambrosia, la betulla, l'olivo) e molti alimenti vegetali contengono i glicani MUXF e MMXF; dall'altro lato, il veleno di imenotteri contiene invece CCD di tipo diverso, sempre fucosilati ma privi di xilosio, quali l'MMF3 e l'MMF3F6<sup>2</sup>. Questi risultati dell'analisi strutturale sono in linea con il legame IgE osservato con i test multi-allergenici, dove tutti i pollini e tutti gli allergeni alimentari – e anche



**FIGURA 1.** N-glicani. A. Struttura CCD comune nelle piante, MMXF3 o MMXF. B. Un N-glicano di mammifero. C. N-glicano con  $\alpha$ 1,3-galattosio ( $\alpha$ Gal). D. N-glicano di veleno di insetto con 2 monomeri di fucosio<sup>2</sup>. *N-glycan structures. A. Common CCD structure in plants, MMXF3 or MMXF. B. A non-immunogenic mammalian N-glycan. C. N-glycan with  $\alpha$ 1,3-galactose ( $\alpha$ Gal). D. N-glycan from insect venom presenting 2 types of core-fucose<sup>2</sup>.*



**FIGURA 2.** La biosintesi degli N-glicani in gruppi distinti di organismi. Gli N-glicani ad alto contenuto di manosio (fila a sinistra) si convertono in N-glicani complessi attraverso una serie di passaggi che iniziano con un attacco di un residuo di GlcNAc. I glicani continuano a trasmutare a seconda degli organismi di cui fanno parte, cioè vertebrati, piante, insetti. Le strutture finali MMXF3, MUXF3, MMF3F6, MMF3 sono CCD<sup>2</sup>. *N-glycans' biosynthesis within distinctive groups of organisms. High-mannose N-glycans (left row) convert to complex N-glycans through a series of steps that start with an attachment of a GlcNAc residue. The glycans continue transmuting depending on the organisms they are part of, i.e. vertebrates, plants, insects. The final structures MMXF3, MUXF3, MMF3F6, MMF3 are CCD<sup>2</sup>.*

gli estratti dello scarafaggio – danno segnali positivi più o meno forti con i sieri dei pazienti CCD-reattivi<sup>6</sup>.

## 2. EPIDEMIOLOGIA DELLE IGE CONTRO I CCD NELLE MALATTIE ALLERGICHE

### 2a. IgE contro i CCD nella pollinosi

Lo studio epidemiologico più ampio finora condotto sulle IgE contro i CCD è stato svolto quasi 20 anni or sono proprio in Italia e ha registrato una prevalenza complessiva del 23% tra oltre 1.800 pazienti<sup>7</sup>. La prevalenza degli anticorpi IgE al CCD nel siero risultò minima tra i soggetti non allergici (5%), media tra i pazienti non allergici ai pollini (10%), elevata tra gli allergici ai pollini (31%) ed elevatissima tra i pazienti con sensibilizzazione multipla ai pollini (71%)<sup>7</sup>. Questo e molti altri studi hanno suggerito che le IgE al CCD, nei pazienti allergici, sono principalmente legate alla sensibilizzazione ai pollini e comunque a estratti allergenici di origine vegetale e molto meno ad acari e miceti<sup>7</sup>.

Gli studi epidemiologici hanno largamente confermato le prime osservazioni di Aalberse e van Ree<sup>8</sup>, dimostrando una negatività allo SPT eseguito con estratti allergenici il cui test IgE diveniva negativo dopo inibizione delle IgE contro i CCD<sup>7</sup>. Il fattore di rischio principale associato con la produzione di IgE anti-CCD è l'elevata predisposizione atopica<sup>7</sup>.

I pazienti pollinosici con IgE contro i CCD possono mostrare test IgE in vitro positivi contro una notevole varietà di estratti allergenici<sup>8</sup>. Gli allergeni più frequentemente coinvolti includono altri pollini (graminacee, alberi, erbe), alimenti vegetali (nocciola, arachide, soia, mela, carota, banana, ecc.), lattice (latex), veleno di imenotteri e altri. Queste positività sono in generale di basso livello, cioè inferiori a 3,5 kU/l, ma non mancano pazienti con concentrazioni superiori a 20 kU/l<sup>7</sup>.

### 2b. IgE contro i CCD nell'allergia al veleno di imenotteri

Come originariamente osservato da Aalberse<sup>1</sup>, anche l'allergia al veleno di insetti è frequentemente associata alla sensibilizzazione contro i CCD, persino in pazienti non allergici ai pollini<sup>9</sup>. La maggior parte delle cross-reattività tra gli estratti allergenici di veleno di vespe e api può essere attribuita agli anticorpi IgE al CCD classico<sup>10</sup>. Non a caso, la maggior parte degli allergeni del veleno di imenotteri è costituita da glicoproteine che esprimono CCD. L'uso di test in vitro tradizionali, con estratti allergenici, rende quindi piuttosto confusa in molti casi clinici la diagnosi di allergia al veleno di insetti e la conseguente prescrizione di immunoterapia specifica<sup>9</sup>. Infatti, le IgE dirette contro l' $\alpha$ -1,3-fucosio sono responsabili di circa il 75% delle doppie sensibilizzazioni a Honeybee e Yellow Jacket<sup>10</sup>. Conseguentemente, ai fini diagnostici, è molto importante discriminare negli allergici al veleno di imenotteri tra: (A) una genuina doppia sensibilizzazione alle proteine specie-specifiche sia di vespa che di ape, (B) una cross-reattività dovuta alla sensibilizzazione delle IgE agli epitopi proteici espressi da omologhe proteine presenti sia nella vespa che nell'ape, e (C) una cross-reattività dovuta solamente alle IgE contro gli epitopi carboidratici (CCD) presenti sia nell'estratto di vespa che di ape<sup>9</sup>. L'utilizzo di molecole allergeniche prive di CCD nei test in vitro (diagnostica risolta a livello delle singole componenti, *component resolved diagnostics*, CRD) è essenziale per definire quale delle tre condizioni si applica al paziente esaminato<sup>9,12</sup>. Nel loro insieme, nella maggior parte dei casi in cui la diagnostica basata sull'estratto non consente l'identificazione del veleno colpevole a causa della cross-reattività, l'analisi a livello molecolare applicando allergeni del veleno specie-specifici, prodotti con la tecnologia del DNA ricombinante e privi di CCD, consente la caratterizzazione dettagliata dei profili di sensibilizzazione e l'identificazione del veleno che causa i sintomi clinici<sup>9,12</sup>.

### 2c. Irrilevanza clinica dell'ampia cross-reattività in vitro delle IgE contro i CCD "classici"

Gli studi sopra citati e molti altri hanno portato alla conclusione che le IgE ai CCD sono comuni tra la popolazione allergica. D'altro canto, il fatto che pazienti con IgE verso CCD possano risultare positivi al test IgE in vitro con un estratto allergenico ma negativi all'SPT in vivo con lo stesso estratto, ha evidenziato una scarsa attività biologica delle loro IgE verso i CCD. A rinforzo di questa conclusione, elevate concentrazioni di lattoferrina umana ricombinante, (poli-)glicosilata con CCD vegetale in quanto espressa in cellule di riso, attivano i basofili

in vitro ma sono ben tollerate per via orale in vivo da pazienti con elevate concentrazioni di IgE contro i CCD<sup>13</sup>.

Il motivo per cui le IgE CCD-specifiche non attivano la degranulazione dei basofili non è stato ancora chiarito. L'ipotesi che ciò sia dovuto a una bassa affinità anticorpale richiede ulteriori studi e non incontra finora consenso unanime<sup>5</sup>. Un'altra ipotesi prevede che i sieri dei pazienti con anticorpi di classe IgE contro i CCD siano anche ricchi, e in misura preponderante, di anticorpi di classe IgG contro gli stessi CCD, e che questi ultimi blocchino il legame delle IgE per competizione<sup>1</sup>. L'origine di questi anticorpi potrebbe essere dovuta ad esempio all'ingestione quotidiana di alimenti vegetali ricchi in CCD<sup>1</sup>. Potremmo anche considerare che la non infrequente monovalenza della componente CCD sulle molecole allergeniche potrebbe contribuire a precludere la capacità di legare tra loro i recettori per le IgE su basofili o mastociti, impedendone quindi l'attivazione.

I pazienti pollinosici o allergici al veleno di insetti, che abbiano IgE specifiche per CCD, reagiscono con le loro IgE in vitro in modo incrociato agli alimenti vegetali in misura variabile, senza che questo esito diagnostico corrisponda necessariamente a un'allergia alimentare clinicamente manifesta a questi alimenti<sup>14,15</sup>. Questa irrilevanza clinica comporta difficoltà evidenti per il clinico, che non può, con la normale diagnostica in vitro con estratti allergenici, discriminare quali tra le positività siano dovute anche o solamente a genuina sensibilizzazione verso la parte proteica di molecole allergeniche principali dell'estratto in questione (vera positività) e quali invece siano dovute esclusivamente a reattività crociata delle IgE del paziente contro i CCD contenuti nell'estratto allergenico (falsa positività)<sup>14,15</sup>. I falsi positivi possono infatti influenzare sia consigli preventivi (ad esempio, eliminazione dell'alimento), sia decisioni terapeutiche (composizione allergenica dell'immunoterapia specifica da prescrivere).

### 3. INTERFERENZA DEI CCD NEI TEST IgE IN VITRO: LE SOLUZIONI

Come già descritto, la ridotta efficienza nell'attivare la degranulazione di basofili e mastociti giustifica la scarsa o nulla rilevanza clinica di tali anticorpi che, tuttavia, sono altamente cross-reattivi. Questa scarsa rilevanza clinica, a sua volta, genera da un lato l'esigenza di test diagnostici che identificano le IgE specifiche del CCD come possibile spiegazione di polisensibilizzazione in vitro, dall'altro l'esigenza di una dimostrazione che la reattività allergenica sospetta sia effettivamente legata ai CCD stessi<sup>1</sup>.

#### 3a. Rilevamento degli anticorpi IgE contro i CCD

Il sospetto di una "falsa" polireattività legata a IgE contro i CCD può essere già sollevato quando, nel testare diversi estratti pollinici, ci troviamo di fronte a una diffusa polisensibilizzazione di bassa intensità. Va segnalato, tuttavia, che anche la sensibilizzazione alle profiline, alle polcalcine, o ad altri allergeni altamente cross-reattivi, può produrre lo stesso scenario diagnostico<sup>12</sup>. Nei microarray molecolari la

presenza di IgE contro i CCD nel siero del paziente può essere sospettata quando diverse molecole native, tutte contenenti CCD, risultano blandamente positive. Tra queste molecole quelle tipicamente in questione sono nCyn d 1 (*Cynodon dactylon*), nOle e 1 (Olivio), nPhl p 4 (*Phleum pratense*), nPla a 2 (Platano), nCup a 1 e nCry j 1 (*Cupressaceae*), nJug r 2 (7S globuline)<sup>16</sup>.

La conferma o la confutazione del sospetto di presenza delle IgE contro i CCD si può ottenere includendo questi determinanti antigenici nei pannelli di screening delle allergie, associati ad antigeni proteici contro i quali non vengono quasi mai scatenate risposte IgE. Un risultato positivo in un paziente polisensibile segnala quindi che la polisensibilizzazione osservata possa essere causata da IgE contro i CCD. Il reattivo più frequentemente utilizzato in tal senso è la bromelina, una proteasi dell'ananas, che esprime MUXF3, ma i cui epitopi B proteici sono raramente riconosciuti dalle IgE umane<sup>7</sup>. Un'altra molecola utilizzata allo stesso scopo è la perossidasi di rafano (*horseradish peroxidase*, HRP)<sup>7</sup>. Recentemente, una versione ricombinante della mioglobina del miocardio equino è stata convertita in glicoproteina aggiungendo uno o due siti di glicosilazione in regione N-terminale<sup>16</sup>. In quest'ultimo studio, è stato rilevato che l'impiego combinato di più determinanti antigenici per lo screening delle IgE contro i CCD coprono uno spettro di specificità più ampio della singola bromelina<sup>16</sup>.

#### 3b. Dimostrazione di una falsa positività dovuta a IgE contro i CCD

Abbiamo sopra ricordato come, in pazienti sensibili a diversi pollini o al veleno di più imenotteri, la positività a un IgE test con bromelina o HRP, cioè la dimostrazione della presenza di IgE contro i CCD, non permetta di per sé di considerare falsamente positivo un qualsiasi test di quello stesso paziente. In altri termini, rimane l'esigenza di discriminare, nei pazienti polisensibilizzati e positivi al test delle IgE contro i CCD, tra una cross-reattività dovuta solamente o anche a una sensibilizzazione IgE diretta verso epitopi proteici su allergeni cross-reattivi (vera positività), da una cross-reattività esclusivamente dovuta a IgE contro i CCD presenti negli estratti allergenici, correlati o non correlati tra loro (falsa positività). Per operare questa distinzione, sono state proposte nel tempo diverse strategie:

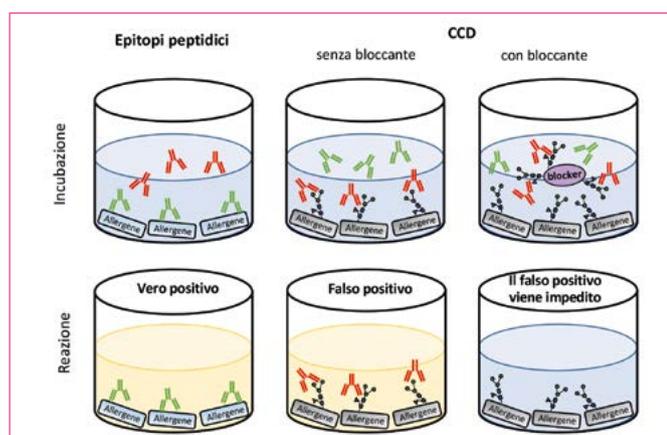
##### 3b1. Rimozione dei CCD

I glicani legati allo scheletro proteico degli allergeni possono essere rimossi abbastanza facilmente, ad esempio mediante trattamento con periodato. Se un paziente è falsamente positivo al veleno di vespa, perché le sue IgE riconoscono in questo solamente i CCD, allora il test diverrà negativo usando lo stesso estratto di vespa dopo pretrattamento con periodato, che elimina dalla sua superficie i CCD stessi. Questa strategia, tuttavia, è dispendiosa in termini di tempo e non praticabile per l'analisi di laboratorio nella routine clinica.

##### 3b2. Inibizione delle IgE contro i CCD

Un'altra strategia si basa sulla rimozione delle IgE contro i CCD me-

diante l'aggiunta di un inibitore, come già suggerito da Aalberse et al. molto tempo fa. Questa strategia prevede la pre-incubazione, prima del test IgE, del siero del paziente con una soluzione contenente un cosiddetto "inibitore CCD" o "CCD-blocker". Si utilizzano, a riguardo, preparati contenenti peptidi a proteine irrilevanti dal punto di vista allergologico cui siano legati i CCD stessi. L'incubazione permette la neutralizzazione dei soli anticorpi IgE contro i CCD, il cui sito legante l'antigene viene saturato dai CCD dell'inibitore, impedendo specificamente per competizione il legame di quella sola categoria di IgE, ma non di altre, all'estratto allergenico in questione. Questa procedura è semplicissima e già applicata nella routine clinica. Tuttavia, il passaggio di inibizione riduce leggermente la sensibilità del test diagnostico per via dell'indispensabile diluizione del siero che essa comporta. Un inibitore CCD può essere aggiunto in un formato immunoblot (RIDA qLine; r-Biopharm, Darmstadt, Germania), oppure può essere mescolato col siero prima di eseguire un macroarray (ALEX2, MacroArray Diagnostics, Vienna, Austria) (Fig. 3)<sup>17</sup>.



**FIGURA 3.** Inibizione competitiva tra IgE e CCD. Durante la fase di incubazione di un test IgE il siero, contenente anticorpi, viene incubato con un allergene immobilizzato. Nella colonna di sinistra si verifica una reazione tra l'allergene proteico e le sue IgE specifiche e si ottiene un risultato vero-positivo; nella colonna centrale si verifica una reazione tra i glicani legati all'allergene e le IgE anti-CCD e si ottiene quindi un risultato falsamente positivo; nella colonna di destra si osserva la stessa situazione della colonna centrale, ma la presenza di un inibitore o bloccante provoca un'inibizione competitiva con l'allergene e impedisce la falsa positività, dando come risultato un vero-negativo<sup>17</sup>. *Competitive inhibition between IgE and CCD. During the incubation stage of an IgE assay the serum, containing antibodies, is incubated with an immobilized allergen. A positive result is obtained: left column - a reaction between protein allergen and its specific IgE occurs; middle column - a reaction between a glycoprotein and anti-CCD IgE occurs. A negative result is obtained; right column - an inhibitor leads to competitive inhibition with the allergen and results in a negative result<sup>17</sup>.*

### 3b3. Impiego di molecole allergeniche da DNA ricombinante

Nella diagnostica molecolare, il problema della falsa positività determinata dalle IgE contro i CCD non è risolto quando si utilizzino molecole native, purificate cioè dall'estratto naturale. L'interferenza delle IgE contro i CCD nei test in vitro può essere invece evitata impiegando molecole allergeniche prodotte con tecnologia del DNA ricombinante ed espresse in sistemi che non producono i glicani in questione. In questo modo, le molecole allergeniche non sono glicosilate, non contengono i CCD, cosicché l'eventuale esito positivo del test è attribuibile solamente a una sensibilizzazione IgE diretta contro gli epitopi proteici della molecola allergenica<sup>12</sup>.

### 3b4. Impiego di matrici assolutamente prive di CCD

Un problema da citare per completezza ma relativamente infrequente, si presenta in alcuni casi di pazienti con elevate concentrazioni sieriche di IgE contro i CCD (almeno 7 kU/l di IgE contro la bromelina)<sup>18</sup>. Il siero di questi pazienti è in grado di riconoscere i pochi CCD presenti sulla matrice di cellulosa del test immunoCAP (ThermoFisher). In questi casi si ottiene una falsa positività anche in caso di impiego di molecole allergeniche da DNA ricombinante, quindi prive di CCD, e persino eseguendo il test con la sola matrice del test, senza che a essa sia legato alcun allergene<sup>18</sup>. L'esecuzione dei test in vitro con un'altra piattaforma, che non soffra di questo inconveniente, risolve il problema.

## 4. I TEST PER LE IgE CONTRO I CCD: QUANDO UTILIZZARLI E COME INTERPRETARLI

### 4a. L'impiego dei test IgE contro i CCD nell'allergia ai pollini

In base agli studi epidemiologici e all'esperienza dei clinici, la grande maggioranza dei pazienti con pollinosi sono genuinamente sensibili a più pollini. Una parte consistente di questi pazienti è sensibile alle profiline (Phl p 12 e molecole correlate), o alle PR10 (Bet v 1, Cor a 1.0101 e molecole correlate) o alle nsLTPs (Pru p 3, Mal d 4 e molecole correlate) e soffre di sindrome orale allergica (oral allergy syndrome, OAS), una componente della sindrome allergica polline-alimenti (*pollen food allergy syndrome*, PFAS). Le IgE contro queste molecole giustificano un ampio spettro di cross-reattività, che si manifesta quindi clinicamente rilevante. Moltissimi di questi pazienti sensibili a più pollini e alimenti vegetali sono anche positivi per le IgE contro i CCD. Questo comporta che alcune o molte delle positività delle IgE in vitro per estratti allergenici sono invece clinicamente irrilevanti. Il compito dell'allergologo è quindi complesso, in quanto deve riuscire a discriminare quali tra le positività IgE in vitro contro gli estratti allergenici sono rilevanti e quali sono esclusivamente dovute alle IgE contro i CCD, e quindi irrilevanti. Si possono adottare in questi casi i seguenti

criteri pratici, nessuno dei quali permette, da solo, una diagnosi definitiva, ma tutti utili a formarla:

#### 4a1. Storia clinica

Il primo criterio è indubbiamente il criterio clinico. Una corretta anamnesi cercherà di evidenziare a quali allergeni il paziente è stato recentemente esposto e se quell'esposizione è stata accompagnata da sintomi allergici. Un'esposizione remota e tollerata, oppure la mancanza di una storia clinica certa in un senso o nell'altro, a volte non permettono di verificare una tolleranza attuale. Per cui il criterio clinico va spesso integrato con diagnostica specifica.

#### 4a2. Skin tests

L'impiego di *skin prick tests*, anche (per gli alimenti vegetali) con la tecnica del prick+prick, può essere di aiuto, considerando che l'esclusiva positività ai CCD si associa a skin test negativi. In questo caso, va ricordato che la sensibilità degli skin test per allergie da alimenti vegetali è non sempre ottimale.

#### 4a3. Test di scatenamento

I test di scatenamento con la fonte allergenica sono altamente sensibili e specifici nel verificare la rilevanza clinica di una sensibilizzazione, ma richiedono anche molto tempo e vengono in genere eseguiti in ambiente protetto.

#### 4a4. Ricerca delle IgE contro i CCD

L'esecuzione di un test IgE contro la bromelina in singleplex o inserita in un test multiplex (microarray, immunoblot) permette di escludere con alta probabilità, in caso di test negativo, una falsa positività di un test IgE positivo per la fonte allergenica sospettata.

#### 4a5. Test di inibizione

Il trattamento preventivo del siero con un CCD-blocker (previsto ad esempio nei multitest commerciali molecolari della Euroimmun e della MADx) permette di verificare l'eventuale negativizzazione di un test positivo in paziente portatore di IgE contro i CCD, escludendo l'estratto allergenico corrispondente dalla lista.

#### 4a6. Test IgE con molecole allergeniche specie-specifiche

L'esecuzione di test IgE contro le principali molecole dell'estratto allergenico espresse in forma ricombinante (ad esempio rPhl p 1 per le graminacee, rApi m 1 per l'ape domestica) permette di accertare la presenza di una genuina sensibilizzazione a quella fonte allergenica.

#### 4a7. Test IgE con molecole allergeniche cross-reattive

L'esecuzione di test IgE contro le profiline (ad esempio Phl p 12, Bet v 2), le PR10 (ad esempio Bet v 1, Cor a 1.0101, Mal d 1) e le nsLTP (ad esempio Pru p 3, Mal d 3), permette di accertare la presenza di

una sensibilizzazione a panallergeni che potrebbe spiegare parte dei sintomi del paziente.

## 5. IGE CONTRO I CCD NELLE ELMINTIASI: UN SIGNIFICATO EVOLUZIONISTICO?

### 5a. IgE ai CCD in zone endemiche per elmintiasi

IgE ai CCD sono state descritte per la prima volta in pazienti allergici di paesi occidentalizzati. Negli ultimi anni sono cresciute le evidenze che gli esseri umani frequentemente esposti ai vermi producano molto frequentemente risposte IgE contro un'ampia varietà di N-glicani, inclusi i CCD<sup>19,20</sup>. L'impiego di microarrays di glicani ha dimostrato in popolazioni ugandesi la diffusa presenza di IgE a specifiche porzioni di glicani e un'associazione positiva tra reattività agli epitopi CCD classici (core  $\beta$ -1,2-xilosio;  $\alpha$ -1,3-fucosio), sensibilizzazione IgE agli estratti allergenici, residenza in ambiente rurale e infezione a *Schistosoma mansoni*<sup>19,20</sup>. Al contrario, la reattività cutanea agli estratti o la sensibilizzazione ai loro principali componenti allergenici, privi di CCD, non ha presentato alcuna di queste correlazioni. Questo studio ha quindi suggerito che, in questo specifico contesto epidemiologico, l'induttore della risposta delle IgE al CCD era l'infezione da vermi, non l'esposizione agli allergeni<sup>19,20</sup>.

### 5b. Esiste una funzione evolutiva delle IgE contro i CCD?

Considerando che l'elmintiasi è stata una condizione normale durante l'evoluzione umana, sorge la domanda se questa categoria di anticorpi sia solo un epifenomeno nell'allergia, mentre svolge una funzione biologica nell'elmintiasi. Non ci sono infatti prove evidenti che i sintomi indotti dai nematodi siano correlati agli anticorpi IgE specifici per gli oligosaccaridi. La funzione del IgE contro i CCD classici nei paesi ad alta endemia per elmintiasi è quindi sconosciuta e potrebbe essere anche di tipo protettivo, sia contro gli elminti che contro l'anafilassi provocata da altri anticorpi IgE contro gli elminti stessi<sup>20</sup>. È interessante notare che in pazienti Ugandesi è stata trovata un'associazione inversa tra la presenza di IgE a un sottoinsieme di CCD (quelli con un epitopo alfa-1, 3-fucosio) e l'asma, il che può implicare un ruolo protettivo di IgE a CCD<sup>20</sup>.

## CONCLUSIONI

A distanza di 40 anni esatti dalla sua scoperta, Rob Aalberse ha nuovamente affrontato la materia dei CCD, questa volta con molti altri colleghi, incluso lo scopritore dell'effetto allergico dell'alpha-GAL, Tom Platts-Mills, e ne ha ulteriormente chiarito le importanti implicazioni evolutivistiche, cliniche, diagnostiche<sup>21</sup>. La scoperta delle IgE contro i CCD, tipiche anzitutto dei pazienti con pollinosi o con

allergia al veleno di imenotteri, ha infatti aperto un settore dell'immunologia allergologica solo apparentemente secondario. Questi anticorpi hanno in primo luogo evidenziato l'esistenza di problemi diagnostici per l'allergologo e il medico di laboratorio, per i quali diverse soluzioni sono state offerte. In tempi recenti, i CCD sono stati rilevati in diversi tipi di elminti, suscitando nuovo interesse sia per la risposta anticorpale IgE che essi inducono, sia per la ricerca di un'eventuale funzione evolutivistica di questi determinanti antigenici e degli anticorpi contro di essi prodotti dall'ospite. Un altro, rilevante settore di indagine futura riguarderà l'identificazione delle molecole allergeniche che inducono gli anticorpi IgE contro i CCD nell'Uomo e la caratterizzazione dei processi immunologici che portano alla produzione di questi anticorpi<sup>22</sup>.

## Bibliografia

- 1 Aalberse RC, Koshte V, Clemens JG. Immunoglobulin E antibodies that crossreact with vegetable foods, pollen, and Hymenoptera venom. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:356-64. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(81\)90133-0](https://doi.org/10.1016/0091-6749(81)90133-0)
- 2 Altmann F. The role of protein glycosylation in allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;142:99-115. <https://doi.org/10.1159/000096114>
- 3 Wilson IB, Altmann F. Structural analysis of N-glycans from allergenic grass, ragweed and tree pollens: core alpha1,3-linked fucose and xylose present in all pollens examined. *Glycoconj J* 1998;15:1055-70. <https://doi.org/10.1023/a:1006960401562>
- 4 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:I-XVI. <https://10.53151/2531-3916-3>
- 5 Jin C, Hantusch B, Hemmer W, et al. Affinity of IgE and IgG against cross-reactive carbohydrate determinants on plant and insect glycoproteins. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:185-190.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.07.047>
- 6 Holzweber F, Svehla E, Fellner W, et al. Inhibition of IgE binding to cross-reactive carbohydrate determinants enhances diagnostic selectivity. *Allergy* 2013;68:1269-77. <https://doi.org/10.1111/all.12229>
- 7 Mari A. IgE to cross-reactive carbohydrate determinants: Analysis of the distribution and appraisal of the in vivo and in vitro reactivity. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129:286-95. <https://doi.org/10.1159/000067591>
- 8 Van Ree R, Aalberse M. Pollen-vegetable food crossreactivity: serological and clinical relevance of crossreactive IgE. *J Clin Immunoassay* 1993;16:124-130.
- 9 Ollert M, Blank S. Anaphylaxis to insect venom allergens: role of molecular diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015;15:26. <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0527-z>
- 10 Hemmer W, Focke M, Kolarich D, et al. Identification by immunoblot of venom glycoproteins displaying immunoglobulin E-binding N-glycans as crossreactive allergens in honeybee and yellow jacket venom. *Clin Exp Allergy* 2004;34:460-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2004.01897.x>
- 11 Jappe U, Raulf-Heimsoth M, Hoffmann M, et al. In vitro Hymenoptera venom allergy diagnosis: improved by screening for cross-reactive carbohydrate determinants and reciprocal inhibition. *Allergy* 2006;61:1220-9. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01232.x>
- 12 Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergy User's Guide. *Pediatric allergy and immunology* 2016;27(S23):1-250. <https://doi.org/10.1111/pai.12563>
- 13 Mari A, Ooievaar-de Heer P, Scala E, et al. Evaluation by double-blind placebo-controlled oral challenge of the clinical relevance of IgE antibodies against plant glycans. *Allergy* 2008;63:891-6. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01703.x>
- 14 Mari A, Iacovacci P, Afferni C, et al. Specific IgE to cross-reactive carbohydrate determinants strongly affect the in vitro diagnosis of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1005-11. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(99\)70171-5](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70171-5)
- 15 Van Ree R, Aalberse RC. Specific IgE without clinical allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1000-1. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(99\)70169-7](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70169-7)
- 16 Gattinger P, Mittermann I, Lupinek C, et al. Recombinant glycoproteins resembling carbohydrate-specific IgE epitopes from plants, venoms and mites. *EBioMedicine* 2019;39:33-43. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.12.002>
- 17 Altmann F. Coping with cross-reactive carbohydrate determinants in allergy diagnosis. *Allergo J Int* 2016;25:98-105. <https://doi.org/10.1007/s40629-016-0115-3>
- 18 Hemmer W, Altmann F, Holzweber F, et al. ImmunoCAP cellulose displays cross-reactive carbohydrate determinant (CCD) epitopes and can cause false-positive test results in patients with high anti-CCD IgE antibody levels. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:372-381.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.04.028>
- 19 Amoah AS, Asuming-Brempong EK, Obeng BB, et al. Identification of dominant anti-glycan IgE responses in school children by glycan microarray. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1130-1133. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.09.040>
- 20 Nkurunugi G, van Diepen A, Nassuuna J, et al. Microarray assessment of N-glycanspecific IgE and IgG profiles associated with *Schistosoma mansoni* infection in rural and urban Uganda. *Sci Rep* 2019;9:3522. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40009-7>
- 21 Platts-Mills TA, Hilger C, Uta Jappe U, et al. Carbohydrate epitopes currently recognized as targets for IgE antibodies. *Allergy* 2021;76:2383-2394. <https://doi.org/10.1111/all.14802>
- 22 Matricardi PM. IgE to cross-reactive carbohydrate determinants: Origins, functions, and confounding role in nPhl p 4-IgE assays. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:1554-5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.012>

Questionario ECM FAD  
disponibile dal 10 febbraio 2022  
su: [www.siaip.it](http://www.siaip.it)

**PAROLE CHIAVE:** *malattia reumatica, reumatismo articolare acuto, criteri di Jones, artrite post-streptococcica, cardite reumatica*

**KEY WORDS:** *rheumatic disease, acute rheumatic arthritis, Jones criteria, post-streptococcal active arthritis, rheumatic heart disease*

## CORRISPONDENZA

**Marzia Duse**

[marzia.duse@fondazione.uniroma1.it](mailto:marzia.duse@fondazione.uniroma1.it)

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

**Come citare questo articolo:** Di Coste A, Del Giudice E, Cinicola B, et al. Sono sempre validi i criteri di Jones per la diagnosi di malattia reumatica e per differenziare il reumatismo articolare acuto e l'artrite reattiva post-streptococcica? *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2021;35(04):I-XVI. <https://10.53151/2531-3916-10>

© 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>

# Sono sempre validi i criteri di Jones per la diagnosi di malattia reumatica e per differenziare il reumatismo articolare acuto e l'artrite reattiva post-streptococcica?

## Are the Jones criteria always valid for the diagnosis of rheumatic disease and for differentiating acute joint rheumatism and post-streptococcal reactive arthritis?

Annalisa Di Coste, Emanuela Del Giudice, Bianca Cinicola, Anna Maria Zicari, Giovanna De Castro, Marzia Duse

*Dipartimento di Pediatria, Sapienza Università di Roma*

## RIASSUNTO

La frequenza della malattia reumatica (MR) è diminuita nei paesi occidentali ma rimasta una grave causa di disabilità nei paesi in via di sviluppo. Contestualmente è aumentata la frequenza di osservazioni di artrite reattiva post-streptococcica (ARP). In base ai nuovi dati epidemiologici i criteri di Jones sono stati modificati, ma a oggi non esistono verifiche della loro migliore capacità diagnostica, in particolare nei confronti della ARP. Per valutare tale aspetto, è stata elaborata questa review narrativa comprensiva degli articoli pubblicati dal 2000 al 2020. Su questi dati è stata rivisitata la storia clinica della MR e della ARP, sono stati analizzati i criteri di Jones, le diagnosi e le terapie conseguenti. Dalla revisione della letteratura risulta che non sono mutate le caratteristiche della malattia in questi anni però sono emersi alcuni punti oscuri a tutt'oggi. Innanzitutto non abbiamo ancora dati epidemiologici o clinici sufficienti a validare in modo chiaro i criteri di Jones così modificati e, secondariamente, gli stessi criteri rimangono troppo vaghi nella definizione di zone a rischio intermedio, che comprendono una gamma troppo ampia di situazioni epidemiologiche probabilmente non comparabili per rischio. Per quanto riguarda infine la differenziazione dell'ARP, anche se vi è di fatto unanime consenso nel considerarla una malattia post-streptococcica diversa rispetto alla MR, le evidenze a ora raccolte suggeriscono che si possa considerare una condizione pre-MR che può evolvere in MR nel tempo e in cui probabilmente la profilassi con penicillina ha un ruolo importante. Mancano tuttavia ancora dati robusti per confermarlo.

**PAROLE CHIAVE:** *malattia reumatica, reumatismo articolare acuto, criteri di Jones, artrite post-streptococcica, cardite reumatica*

**SUMMARY**

*The frequency of rheumatic disease (RM) has decreased in Western countries but remain a serious cause of disability in developing countries. At the same time, the frequency of post-streptococcal reactive arthritis (ARP) observations has increased. On the basis of these new epidemiological data, the Jones criteria have been modified, but to date their diagnostic capacity has not yet been validated, in particular towards ARP. To evaluate this aspect, this narrative review was developed including the articles published from 2000 to 2020. The clinical history of MR and ARP was reviewed and Jones criteria, diagnoses and consequent therapies were analyzed. A review of the literature shows that the characteristics of the disease have not changed in recent years and some obscure points have emerged so far. First of all we do not yet have sufficient epidemiological or clinical data to clearly validate the Jones criteria thus modified and, secondly, the same criteria remain too vague in the definition of intermediate risk areas, which include a too wide range of epidemiological situations which are probably not comparable. Finally, as regards the differentiation of post-streptococcal reactive arthritis, even if there is in fact unanimous consensus in considering it a post-streptococcal disease other than rheumatic disease, the evidence gathered so far suggests that it can be considered a pre-MR condition that can evolve into MR over time and in which penicillin prophylaxis probably plays an important role. However, robust data is still lacking to confirm this.*

**KEY WORDS:** *rheumatic disease, acute rheumatic arthritis, Jones criteria, post-streptococcal active arthritis, rheumatic heart disease*

È noto che dalla metà del secolo scorso la frequenza della malattia reumatica (MR), così come di tutte le malattie infettive, è andata progressivamente diminuendo e sono parallelamente stati adattati i criteri atti a definirla. Ma nello stesso periodo e soprattutto in questi ultimi decenni, nell'ambito delle artriti e artralgie, sono state differenziate altre forme come le artriti reattive a infezioni – in genere intestinali o urogenitali – (ad esempio, la forma di artrite reattiva HLA-B27 positiva, generalmente innescata da infezioni intestinali da clamidia o da enterobatteri) e le artriti post-streptococciche (ARP) che più si sovrappongono alla clinica e ovviamente all'eziologia della MR. Ci si è chiesti quindi se, anche alla luce delle loro recenti modifiche, i criteri di Jones potessero essere validi per differenziare con sicurezza le due malattie: la MR e la ARP. Per valutare tale aspetto, è stata elaborata questa review narrativa comprensiva di tutti gli studi sull'argomento pubblicati, comprese le review, tra gennaio 2000 e dicembre 2020 sul database elettronico di PubMed. La ricerca è stata condotta utilizzando le parole chiave “rheumatic fever” e sono stati aggiunti filtri per età (0-18 anni) e per lingua di pubblicazione (inglese). In seguito sono state selezionate manualmente altre pubblicazioni tratte dai riferimenti bibliografici degli articoli selezionati, se di particolare interesse e rilevanza, includendo così occasionalmente anche pubblicazioni meno recenti. Sono stati esclusi casi clinici irrilevanti, articoli di pertinenza strettamente cardiocirurgica, lettere all'editore e capitoli di libri.

**La malattia reumatica**

Malattia reumatica (MR) è un termine omnicomprensivo che racchiude altre definizioni ugualmente valide – e che verranno utilizzate come sinonimi – e più circostanziate che valorizzano i singoli sintomi della malattia: la febbre (febbre reumatica) o l'interessamento delle articolazioni (reumatismo articolare acuto), mentre l'interessamento del cuore prende

la specifica dizione di “cardiopatia reumatica” e il coinvolgimento del sistema nervoso centrale di “corea”.

La MR, qualunque sia l'espressività clinica, è innescata dall'infezione da *Streptococcus beta emolitico (Pyogenes)* di gruppo A (SBEGA) che evoca nei soggetti geneticamente predisposti una risposta anomala, con importante componente autoimmune e infiammatoria <sup>1</sup>.

L'infezione per la maggior parte dei casi è rappresentata da una faringite o faringotonsillite, ma sono riportati anche casi conseguenti a infezione cutanea e precede classicamente di 2 o 3 settimane l'esordio della malattia <sup>2-4</sup>. In alcuni casi, peraltro rari, si sono documentate infezioni da ceppi di streptococco non di gruppo A, ma di gruppo C e G <sup>5,6</sup>. I meccanismi autoimmuni che sottendono la MR si basano sulla produzione di anticorpi e cellule T che, diretti verso antigeni dello streptococco, cross-reagiscono con antigeni self. Ad esempio le proteine M, T and R e la N-acetylglucosamina (GlcNac) sono un gruppo di antigeni dello streptococco beta emolitico individuati come maggiori responsabili della cross-reazione in quanto hanno molte similarità strutturali con la miosina, la laminina, vimentina, e tropomiosina, tutte molecole strutturali del tessuto e dell'endotelio cardiaco e quindi anticorpi contro questi epitopi batterici possono cross-reagire danneggiando miocardio ed endotelio valvolare <sup>7</sup>.

La diagnosi e la gestione clinica della MR non sono mai state semplici in quanto i sintomi presentati sono del tutto sovrapponibili a molte altre malattie infiammatorie e i quadri sfumati, incompleti o in evoluzione sono estremamente frequenti, soprattutto oggi che la malattia è divenuta rara e può essere facilmente modificata dalle terapie antinfiammatorie o antibiotiche prescritte indipendentemente dal riconoscimento della malattia autoimmune. Ma ancora più difficile è il riconoscimento della natura streptococcica delle faringiti o faringotonsilliti pregresse, meritevoli di terapia protratta con penicillina o derivati. Proprio l'eterogeneità del quadro clinico ha spinto il dott. Jones a pubblicare nel 1944 i criteri (cardite, artrite, corea, eritema marginato e noduli sottocuta-

nei) che da lui hanno preso il nome, considerandoli sintomi cardinali e, in varia combinazione, fondamentali ai fini della identificazione della MR<sup>8</sup>. Per decenni sono stati i criteri guida per la diagnosi in tutto il mondo.

Da allora, con l'impiego della penicillina e una precoce diagnosi, l'incidenza della MR è diminuita notevolmente nei paesi sviluppati, ma non è stata ancora eliminata del tutto e nei paesi in via di sviluppo rimane una delle maggiori cause di disabilità<sup>9-11</sup>.

Proprio in considerazione dell'elevata prevalenza della malattia in queste vaste sacche di popolazione nel mondo i criteri di Jones sono stati rivisti, ma al momento non esistono dati che ci dimostrino l'impatto di queste variazioni sul miglioramento della salute e degli esiti a distanza.

Ancora più deludenti sono stati i tentativi di dare una migliore definizione di faringite o faringotonsillite da streptococco beta emolitico (SBEGA) e di individuarne marcatori di diagnosi certa<sup>12</sup>. Fiumi di inchiostro sono stati consumati a questo fine nel tentativo di restringere l'impiego di terapia antibiotica prolungata ai soli casi meritevoli, ma purtroppo ancora oggi i criteri che siamo riusciti a elaborare sono grossolani e molto imprecisi per cercare di definire non solo la diagnosi ma anche la terapia e i criteri di appropriatezza. Al di là di criteri molto grossolani e sommari (< 3 anni probabile eziologia virale, > 3 anni probabile eziologia batterica) non esistono criteri clinici che ci permettano di differenziare le forme da SBEGA rispetto ad altri batteri/virus<sup>13</sup>.

## Qualche nota epidemiologica

La MR può verificarsi a qualsiasi età, sebbene sia più frequente nei bambini di età compresa tra 5 e 15 anni<sup>14</sup>. L'esordio particolarmente precoce, al di sotto dei 5 anni di età, è raro e si accompagna a un rischio maggiore di cardite moderata-grave, di artrite ed eritema marginato e a un rischio minore di corea<sup>15</sup>.

In tutto il mondo è stato stimato che ogni anno si verifichino circa 470.000 nuovi casi di MR e oltre 270.000 decessi da MR<sup>16,17</sup>, principalmente nei paesi a basso e medio reddito<sup>18</sup>. L'incidenza media di MR è stata valutata intorno a 19 casi per 100.000 bambini in età scolare ma le stime sono state quanto mai approssimative perché con ampie variazioni non solo tra paesi del primo mondo e paesi in via di sviluppo, ma anche all'interno dello stesso continente, dello stesso Paese, della stessa Regione e della stessa città. Si andava da stime di ≤ 2 casi per 100.000 abitanti tra i bambini in età scolare degli Stati Uniti d'America<sup>10,11,18,19</sup> a stime di < 20 per 100.000 in alcuni in alcuni paesi del Pacifico meridionale in la MR cui è endemica<sup>20-22</sup> per arrivare a stime di > 40 casi per 100.000 abitanti tra i gruppi indigeni di Australia e Nuova Zelanda<sup>23-27</sup>.

Recentemente Watkins et al.<sup>28</sup> hanno rifatto una stima delle prevalenze e della mortalità globali da sola cardiopatia reumatica, utilizzando modelli matematici per elaborare dati aggregati riportati dalle più svariate fonti in un periodo di 25 anni. Sebbene la cardite reumatica sia risultata effettivamente

diminuita nella maggior parte dei paesi, rimane un problema importante nell'Africa subsahariana, nell'Asia meridionale e in Oceania. Nel corso del 2015, gli autori hanno stimato che a livello globale ci siano stati 319.400 decessi e 33.4 milioni di casi di cardiopatia reumatica con una perdita di 10,5 milioni di anni di vita in conseguenza della disabilità. Anche queste stime rimangono molto grossolane in quanto le cause di morte sono oggetto di frequenti errori e sottostime nelle aree più sottosviluppate e arretrate, proprio laddove invece è estremamente frequente la MR nelle sue espressioni più gravi. Ne è conferma anche la revisione dell'*Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME) sull'incidenza e la mortalità della cardiopatia reumatica osservata in Sud America tra il 1990 e il 2015<sup>29</sup>. Le disuguaglianze nella distribuzione della malattia risentono certamente delle variazioni dei fattori socioeconomici, ma anche dalla distribuzione di presidi territoriali per la prevenzione e il controllo della cardiopatia reumatica, oltre che dell'imprecisione delle rilevazioni<sup>30</sup>. Infatti gran parte delle stime sono desunte da indagini epidemiologiche condotte nelle scuole, ma poiché le sacche di malattia sono proprio all'interno delle fasce più povere e disagiate in cui i bambini raramente frequentano regolarmente la scuola, anche lo studio più rigoroso non può che sottostimare questi parametri. Inoltre, non dobbiamo sottovalutare il fatto che il picco di incidenza della cardiopatia si verifica dopo l'età scolare e gran parte delle cardiopatie reumatiche possono quindi non essere "viste"<sup>31</sup>. Infine va aggiunto che povertà, ignoranza e degrado socioeconomico sono elementi che trascinano ovviamente condizioni di scarsa igiene, problemi di sovraffollamento e di promiscuità con aumento del rischio di trasmissione dello streptococco. La scarsa attitudine e attenzione al trattamento appropriato delle infezioni che ne conseguono, portano invariabilmente al rischio di MR<sup>32,33</sup>. La morbilità e la mortalità associate alle sequele a lungo termine della MR continuano perciò a essere un onere globale significativo soprattutto nei paesi sottosviluppati<sup>34</sup>. La gravità del quadro mondiale e il peso economico e sociale della malattia in termini di invalidità hanno spinto 27 paesi di tutto il mondo a sancire in un accordo al Cairo le modalità di studio della malattia, le priorità per perseguire ragionevolmente l'eradicazione della malattia e le potenzialità che vanno implementate per perseguire questo fine<sup>35</sup>. Una recente update tuttavia mette a nudo i limiti e le difficoltà a realizzare questi ambiziosi traguardi e segna una serie importante di priorità che potrebbero consentire la progressiva realizzazione<sup>36</sup>. Rimane comunque in questi anni l'impegno prioritario di eliminare del tutto la malattia<sup>35-39</sup>.

## Il laboratorio nella malattia reumatica

Molti studi hanno cercato di mettere in relazione presentazione e gravità della MR con i parametri infiammatori e di laboratorio. Lo studio di Roodpeyma et al. conclude che la diversa presentazione clinica della malattia e l'intensità del coinvolgimento cardiaco non sono strettamente correlati ai livelli di TAS o agli indici infiammatori<sup>40</sup>. Polat et al. nel 2014 hanno valutato l'associazione del rapporto tra neutrofili e lin-

fociti con la presenza e la gravità della stenosi della valvola mitralica reumatica (SM): il rapporto neutrofili-linfociti (NLR) era significativamente più alto nei pazienti con SM grave rispetto a quelli con SM moderata ( $p = 0,002$ ), mentre la conta dei linfociti era più bassa ( $p = 0,034$ ). Utilizzando un livello soglia di 2,56, l'NLR era in grado di predire una SM grave con una sensibilità del 75% e una specificità del 74%<sup>41</sup>. Mistry et al. nel 2015 hanno constatato che i bambini con MR mostravano VES e PCR significativamente più elevate e una conta leucocitaria (GB) inferiore rispetto ai bambini con artrite settica alla prima osservazione in ospedale<sup>42</sup>. Nei bambini che si presentavano con monoartrite, VES > 64,5 mm/h, GB <  $12,1 \times 10^9/L$  ed età > 8,5 anni sono risultati fattori indipendenti predittivi di MR. Infatti bambini con tutti e 3 i fattori positivi avevano un rischio del 71% di MR e un rischio del 29% di artrite settica. Una percentuale significativa (30%) di bambini con diagnosi finale di MR inizialmente presentava monoartrite, tuttavia il 14% di questi (5/34) aveva ricevuto farmaci antinfiammatori non steroidei prima di arrivare in ospedale e il 74% (25/34) al momento del ricovero aveva alterazioni ecocardiografiche<sup>42</sup>.

Sert et al. hanno cercato di mettere in relazione il volume piastrinico e la MR, valutando se il volume piastrinico medio (MPV) potesse essere considerato un fattore predittivo. In effetti, l'MPV riflette la dimensione e il tasso di produzione delle piastrine da parte del midollo osseo e può essere utilizzato come indicatore di attivazione piastrinica e gravità dell'infiammazione. Gli autori hanno osservato che nei pazienti con MR durante la fase acuta, i GB e la conta delle piastrine (PLT) erano significativamente più alti, mentre i valori di MPV erano significativamente più bassi rispetto ai controlli<sup>43</sup>. Inoltre dopo il trattamento sia la VES che i valori della PCR erano diminuiti significativamente rispetto al basale, mentre i valori di MPV erano aumentati. In sostanza i valori di MPV sembravano essere inversamente correlati con VES, PCR, GB e conta di PLT. La sovrapproduzione di citochine pro-infiammatorie e degli indici di fase acuta infatti riduce le dimensioni delle piastrine interferendo con la megacariopoiesi: ne consegue il rilascio di piastrine di piccole dimensioni dal midollo osseo. Alla significativa riduzione delle dimensioni delle piastrine circolanti nella MR può contribuire in misura rilevante anche il consumo intensivo di piastrine di grandi dimensioni nei siti di infiammazione<sup>43,44</sup>.

Dal punto di vista immunologico lo studio del 2013 di Mukhopadhyay et al. è stato il primo a dimostrare che nei pazienti con cardiopatia reumatica era evidenziabile una significativa carenza di linfociti T regolatori (Treg) circolanti. I livelli di Treg e di linfociti T CD4+ erano significativamente più bassi nei pazienti con cardite rispetto ai controlli (rispettivamente  $3,55 \pm 2,28\%$  vs  $5,76 \pm 4,2\%$  [ $p < 0,001$ ] e  $14,4 \pm 9,4\%$  vs  $18,6 \pm 10,4\%$  [ $p = 0,011$ ])<sup>45</sup>. Aksu et al. hanno osservato una correlazione inversa tra linfociti che esprimono l'ICAM-1 e le concentrazioni sieriche di TGF- $\beta$ 1 nella MR. La sottopopolazione di linfociti ICAM-1+ aumentava in maniera longitudinale dalla fase acuta alla fase cronica/di remissione della MR, parallelamente a una graduale e significativa diminuzio-

ne delle concentrazioni di TGF- $\beta$ 1. È stata documentata anche una correlazione positiva tra i linfociti che esprimevano sulla superficie ICAM-1 e le cellule T citotossiche Fas+ con un importante aumento delle cellule T CD95+ per regolare la self tolleranza in risposta allo SBEGA<sup>46</sup>. Anche nello studio di Yaman et al. del 2003 i livelli solubili di ICAM-1 (sICAM-1) nel gruppo con MR erano significativamente più alti in corso di malattia rispetto al gruppo controllo: soprattutto nei bambini con cardite i livelli di sICAM-1 iniziavano a diminuire durante la remissione fino alla fase inattiva della malattia, ma rimanevano comunque significativamente più alti rispetto ai controlli fino a 1 anno. Gli alti livelli di sICAM-1 nel periodo di inattività potrebbero dunque essere utili per stabilire la prognosi a lungo termine dei pazienti con MR quando gli indici di fase acuta come VES e fibrinogeno tornano alla normalità. Sono necessari tuttavia ulteriori studi per confermarne la validità<sup>47</sup>. Altre osservazioni indicano che l'alta espressione del gene *IFN- $\gamma$*  può comportare un rischio più elevato di MR, mentre altre citochine come IL-6, TNF- $\alpha$  e TGF- $\beta$ 1 sembrano influire sulla comparsa di alcuni particolari sintomi come l'insufficienza della tricuspide o il prolasso della valvola mitrale e parametri di laboratorio come l'incremento della PCR<sup>48</sup>. Ancora, durante la fase acuta e la remissione della MR, anche i livelli di due citochine antinfiammatorie, il Recettore-I (RI) del fattore di necrosi tumorale solubile (sTNF-RI) e l'antagonista del recettore dell'interleuchina-I (IL-I Ra), sono stati dimostrati essere significativamente più alti rispetto ai controlli sani della stessa età ( $p = 0,001$  e  $p = 0,0001$  rispettivamente), riflettendo quindi il tentativo da parte del sistema immune di regolare le già elevate concentrazioni di citochine pro-infiammatorie e di spegnere con ciò l'infiammazione<sup>49</sup>. Sallakci et al. hanno osservato che un particolare polimorfismo del TNF- $\alpha$ , G-308A, era associato alla febbre reumatica e si correlava con una maggiore produzione di TNF- $\alpha$ <sup>50</sup>. Infatti la frequenza allelica del TNF- $\alpha$ -308A era risultata significativamente più alta nei pazienti con MR (cardite + artrite) rispetto ai controlli sani ( $p < 0,0032$ , OR = 3,4); anche i pazienti solo con cardite reumatica presentavano un'alta frequenza di questo allele ( $p = 0,005$ , OR = 3,3), a dimostrazione del fatto che possono esistere anche importanti fattori genetici di aumentata suscettibilità<sup>51</sup>.

## I criteri di Jones

La MR è una sindrome perché interessa il cuore, le articolazioni, il sistema nervoso, la cute e il tessuto sottocutaneo, ma con diversa frequenza. I sintomi più comuni sono articolari e cardiaci, mentre corea, eritema marginato e noduli sottocutanei sono manifestazioni più rare.

Nel 1898 a Londra William Cheadle la descrisse per la prima volta, nel 1904 Aschoff descrisse le lesioni istopatologiche a carico del cuore e solo nel 1944 Jones propose i criteri diagnostici per la MR che tutt'ora utilizziamo anche se con molteplici modifiche a opera dell'*American Heart Association* (HA) nel 1992 prima e poi nel 2015<sup>8,52</sup>.

I classici criteri di Jones identificano i segni e i sintomi più

suggestivi di MR, ma nessuno di questi è sufficiente per formulare la diagnosi: per farlo sono necessari 2 criteri maggiori tra i 5 che rappresentano i segni cardine della MR (cardite, artrite, corea, eritema marginato, noduli sottocutanei) oppure 1 criterio maggiore e 2 minori (febbre, artralgie, aumento degli indici infiammatori, prolungamento dell'intervallo PR all'ECG) in presenza di segni certi di pregressa infezione da GAS (tamponi faringei o test rapido positivo, incremento del TAS): in tutto il secolo scorso la diagnosi di ARF si è basata su questi criteri.

Il netto miglioramento delle condizioni igieniche e sociali, la vasta applicazione dei criteri di Jones, il largo impiego di antibiotici come profilassi primaria e secondaria hanno portato, come si è visto in precedenza, alla drastica diminuzione dei casi di MR e soprattutto di cardite reumatica nei paesi sviluppati, per cui la AHA ha ritenuto nel 2015 di rivedere i criteri, al fine di aumentarne la specificità e ridurre la sensibilità in alcuni contesti particolari. Ha perciò valorizzato il concetto di epidemia introducendo un'importante variabile su cui stratificare il rischio: l'incidenza della malattia. Nelle aree a bassa incidenza, infatti, era necessario ridurre le sovra-diagnosi, aumentando la specificità dei criteri diagnostici; d'altra parte, nelle popolazioni a rischio moderato-alto, la sensibilità dei metodi diagnostici doveva essere aumentata al fine di ridurre il numero di casi non diagnosticati. Pertanto i paesi con un'incidenza annua  $\leq 2$  casi di MR ogni 100.000 bambini in età scolare (circa 5 -14 anni) o con una prevalenza di  $\leq 1$  caso di cardite reumatica ogni 1.000 persone indipendentemente dall'età sono considerati a basso rischio; sono invece considerate zone ad alto rischio quelle che registrano un'incidenza annuale di MR  $> 30$  casi ogni 100.000 bambini in età scolare o una prevalenza di cardio-

patie reumatiche in tutte le età  $> 2$  per 1.000 persone all'anno. Tutte le aree a incidenza intermedia sono considerate a rischio moderato-alto<sup>23</sup> e quindi i criteri per i soggetti a rischio moderato sono di fatto meno precisi. L'esatta incidenza di MR nell'Europa meridionale non è ben nota; l'Italia potrebbe essere considerata una zona a rischio intermedio se si considerano valide le stime segnalate di 4 casi annui di MR su 100.000<sup>53-55</sup>.

Per fare diagnosi di primo episodio di febbre reumatica, sono ancora ritenuti necessari 2 criteri maggiori o 1 maggiore più 2 criteri minori assieme all'evidenza di una precedente infezione faringea da SBEGA<sup>52</sup>, tuttavia è ora necessario tenere presenti le differenze di prevalenza della malattia perché per un soggetto proveniente da comunità a rischio superiore (quindi moderato-alto), la poliartralgia e la monoartrite asettica sono considerate criteri principali di Jones, mentre la monoartralgia è un criterio minore. Se gli stessi sintomi sono presenti in un soggetto proveniente dagli Stati Uniti, dove l'incidenza di MR è bassa, essi hanno un significato completamente diverso: la poliartralgia è un criterio minore e la monoartralgia non è più un criterio.

Di fronte a una forma ricorrente, le combinazioni cambiano ulteriormente: sono necessari 2 criteri maggiori o 1 maggiore più 2 criteri minori per le aree ad alto rischio e anche solo 3 criteri minori assieme alla dimostrata precedente infezione da SBEGA nelle zone a rischio moderato-alto (Tab. I).

Oltre all'adeguamento dei criteri diagnostici basati sulla stratificazione del rischio di malattia, l'ulteriore innovazione introdotta con la revisione dei criteri di Jones nel 2015 riguarda l'estensione della diagnosi di cardite anche alle forme subcliniche<sup>28,56</sup>. La cardite è definita subclinica quando non si rilevano rumori patologici durante l'auscultazione

**TABELLA I.** Criteri di Jones rivisitati nel 2015 dalla AHA. In carattere grassetto i cambiamenti rispetto alla versione precedente. *Jones criteria modified in 2015 by the AHA. Changes from the previous version are in bold type.*

|                         | 1992  | 2015  |
|-------------------------|---|---|
| <b>CRITERI MAGGIORI</b> |   |   |
|                         | <b>Basso rischio</b>  | <b>Rischio moderato-alto</b>  |
| Cardite                 | <b>Cardite (clinica e/o subclinica)</b>                             | <b>Cardite (clinica e/o subclinica)</b>                             |
| Artrite                 | Poliartrite*  | <b>Mono o poliartrite, poliartralgia</b>                            |
| Corea                   | Corea   | Corea   |
| Eritema marginato       | Eritema marginato   | Eritema marginato   |
| Noduli sottocutanei     | Noduli sottocutanei   | Noduli sottocutanei   |
| <b>CRITERI MINORI</b>   |   |   |
|                         | <b>Popolazione a basso rischio</b>                                  | <b>Popolazione a rischio moderato-alto</b>                          |
| Artralgia               | Poliartralgia *   | <b>Monoartralgia</b>  |
| Febbre                  | <b>Febbre (TC <math>&gt; 38,5^{\circ}\text{C}</math>)</b>           | <b>Febbre (TC <math>&gt; 38^{\circ}\text{C}</math>)</b>             |
| Aumento di VES e PCR    | <b>VES <math>&gt; 60</math> mm/h, PCR <math>&gt; 3</math> mg/dl</b> | <b>VES <math>&gt; 30</math> mm/h, PCR <math>&gt; 3</math> mg/dl</b> |
| PR lungo                | PR lungo  | PR lungo  |

\* Le manifestazioni articolari possono essere considerate come criterio maggiore o minore, ma non possono coesistere nello stesso paziente.

cardiaca, ma l'ecocardiografia Color Doppler rileva comunque alterazioni suggestive a carico delle valvole aortica e/o mitrale<sup>57</sup>. La necessità di una valutazione ecocardiografica per identificare il rigurgito mitralico e/o aortico nei pazienti con MR è supportata da numerosi studi condotti negli ultimi due decenni che hanno mostrato un'alta prevalenza di coinvolgimento cardiaco anche in soggetti asintomatici con esame obiettivo non diagnostico. È pertanto fortemente raccomandato che i pazienti con diagnosi di MR sospetta o confermata eseguano comunque una valutazione ecocardiografica anche se non presentano sintomi cardiaci o rumori patologici all'auscultazione per ridurre il numero di casi non diagnosticati che possono tradursi in invalidità permanente. La gravità del danno endocardico iniziale, stimato secondo criteri ecografici, è uno dei più importanti fattori predittivi dell'esito a lungo termine del paziente: solo una piccola percentuale di pazienti con ecocardiogramma normale o lieve interessamento valvolare sviluppa cardiopatia reumatica, mentre un danno valvolare significativo al primo attacco di MR implica un'alta probabilità di cronicità<sup>57</sup>.

Come si evince dalla Tabella I, le modifiche introdotte non sono affatto marginali e non solo per i criteri maggiori, ma anche per i minori: la *temperatura corporea* (TC) deve essere almeno o più di 38,0°C nei bambini di zone a rischio moderato-alto mentre in quelli di zone a basso rischio deve essere  $\geq 38,5^\circ\text{C}$ ; la VES deve essere  $> 30$  mm/h nelle aree a incidenza moderata-alta e  $> 60$  mm/h in quelle con bassa incidenza; come abbiamo visto, la *monoartralgia* è un criterio diagnostico minore solo per le popolazioni ad alto rischio. Nella nuova edizione dei criteri di Jones, sono stati considerati anche possibili scostamenti, possibili eccezioni alla regola e così sono stati delineati tre possibili scenari in cui la diagnosi di MR può essere ragionevolmente sospettata comunque:

- quando la corea si presenta come unica manifestazione principale e se sono state escluse tutte le altre cause;
- quando la cardite subclinica è l'unica manifestazione in pazienti che arrivano per la prima volta all'attenzione del medico mesi dopo l'esordio della MR;
- nelle zone ad alto rischio in pazienti con recidive, quando non è possibile documentare un aumento degli indici di fase acuta o una relazione temporale con una recente infezione da SBEGA.

In casi di ragionevole dubbio si raccomanda di sottoporre il paziente al trattamento più appropriato in base al sospetto clinico e, possibilmente, alla profilassi secondaria nei 12 mesi successivi, pianificando una rivalutazione clinica ed ecocardiografica del caso a distanza.

## I criteri minori

Artralgia e febbre sono le manifestazioni cliniche definite "minori" non certo perché meno frequenti, ma piuttosto perché totalmente aspecifiche. La poliartralgia è estremamente frequente: possono essere coinvolte due o più articolazioni, soprattutto quelle grandi in totale assenza di segni di flogosi

articolare, ma con dolore molto vivace e intenso che può dare temporanea disabilità<sup>58</sup>. La febbre è quasi costantemente presente all'esordio, di modesta entità nella maggior parte dei casi, può salire a volte fino a temperature comprese tra 38,4 e 40,0°C senza un pattern caratteristico. La febbre raramente dura più di qualche settimana<sup>59</sup> e grossolanamente possiamo osservare che i bambini con cardite lieve senza artrite tendono ad avere febbre mentre i pazienti con corea isolata tendono a essere fortemente febbrili. I bambini con MR (5%) possono lamentare anche dolori addominali, dolori precordiali, malessere e accusare episodi di epistassi: certamente non sono sintomi specifici – e infatti non rientrano nemmeno nei criteri minori –, ma possono essere valorizzati poiché appaiono spesso ore o giorni prima delle principali manifestazioni della malattia. Il dolore è solitamente epigastrico o periombelicale ed entra quindi in diagnosi differenziale con moltissime condizioni estremamente frequenti; talvolta può essere praticamente indistinguibile dall'appendicite acuta, sebbene in quest'ultima condizione sia la temperatura che la VES tendano a essere meno elevate rispetto alla MR<sup>59</sup>. Infatti gli indici infiammatori di fase acuta (VES, PCR) sono quasi sempre presenti ed elevati, anche se possono essere rapidamente modificati da precedenti o concomitanti trattamenti con FANS e rientrano a buon diritto tra i criteri secondari, insieme al prolungamento dell'intervallo PR la cui valutazione va ovviamente commisurata all'età. Clinicamente si può apprezzare un aumento della frequenza cardiaca a riposo e comunque sproporzionata rispetto alla febbre<sup>58</sup>. Lo *Streptococcus pyogenes* può causare complicanze non suppurative come la glomerulonefrite poststreptococcica acuta (APSGN), ma la coesistenza di MR e APSGN nello stesso paziente è rara (i sierotipi in causa possono essere diversi) e ne sono riportati solo 28 casi (21 pediatriche, 7 adulti, 19 maschi [68%]) riferibili alla contemporanea infezione di ceppi nefritogenici e reumatogeni. Più della metà dei casi sono stati segnalati in Turchia (28,5%) e Stati Uniti (25%)<sup>60</sup>.

## I criteri maggiori

### La cardite

La cardite colpisce il 30-45% dei pazienti con MR e lo spettro di manifestazioni cliniche e di gravità varia dalle forme più frequenti di pancardite o endocardite a quelle di valvulite per arrivare alle più rare come miocardite o pericardite, che sono peraltro più benigne in quanto generalmente regrediscono senza lasciare danni permanenti<sup>61</sup>. La valvulite interessa generalmente la valvola mitrale, mentre la valvola aortica o la polmonare lo sono con minore frequenza. Un grave rigurgito mitralico è riportato in circa il 10-30% dei casi ed è causato dalla infiammazione iniziale con dilatazione della valvola che perde la continenza, ma la progressione e il cronicizzarsi dell'infiammazione alla lunga portano a stenosi valvolare. La presentazione clinica della cardite può includere segni e sintomi clinici come sfregamento pericardico,

tachicardia, soffio sistolico apicale compatibile con rigurgito mitralico, soffio diastolico basale compatibile con rigurgito aortico o grave insufficienza cardiaca congestizia.

Sia la cardite clinicamente evidente (soffio udibile, 30-50% dei casi) che la cardite subclinica (rilevata con ecocardiografia Color Doppler, 10-50% dei casi) sono ora considerate criteri principali per la diagnosi<sup>57,61</sup>. I criteri dell'AHA per il rigurgito patologico sono: getto pansistolico in almeno 1 determinazione, rigurgito evidenziato in almeno 2 occasioni, lunghezza del getto  $\geq 2$  cm in almeno 1 occasione (per la valvola mitrale) e  $\geq 1$  cm in almeno 1 occasione (per la valvola aortica), velocità di picco  $> 3$  m/s. Per la diagnosi di cardite subclinica devono essere presenti tutti questi reperi. L'ecocardiografia Color Doppler è fortemente raccomandata in tutti i pazienti con sospetto di MR proprio perché l'interessamento cardiaco può essere clinicamente silente e va ripetuta a distanza di 2-4 settimane dalla prima valutazione anche se negativa e mantenuta periodicamente nel follow-up del paziente con MR per tutta la durata della malattia<sup>28,38,39,52,62,63</sup>.

Il rischio di sviluppare lesioni permanenti è correlato direttamente con la gravità della cardite durante l'attacco iniziale. Nonostante la profilassi antibiotica regolarmente somministrata come prevenzione secondaria, in letteratura si segnala che la cardite può ripresentarsi, sebbene in molti casi le recidive siano dovute a una scarsa compliance familiare. Gli episodi ricorrenti tendono a simulare l'attacco iniziale e generalmente si verificano entro i primi 5 anni<sup>61</sup>. L'incidenza delle recidive e delle complicanze della MR è maggiore durante il primo anno, poi diminuisce gradualmente, ma un basso livello di rischio rimane per più di 10 anni dopo il primo attacco. Si stima che l'incidenza di ricorrenza di MR diminuisca del 9% per anno di età; l'età alla diagnosi sembra essere il principale fattore legato alla ricorrenza di MR<sup>64</sup>. Ma la prima presentazione di cardite reumatica può essere anche l'improvvisa comparsa di insufficienza cardiaca con dispnea, edema polmonare, distensione della vena giugulare, in completa assenza di storia di cardiopatie o di segni premonitori. Questa condizione è generalmente causata da grave rigurgito mitralico, raramente da rottura delle corde tendinee, condizioni che richiedono un intervento chirurgico urgente<sup>23</sup>. Per quanto riguarda i disturbi del ritmo come segno di cardite reumatica, l'aritmia più comune è rappresentata dall'allungamento dell'intervallo PR – che è considerato un criterio minore di Jones –, ma possono essere presenti svariati disturbi del ritmo associati alla MR, alcuni di questi possono essere rilevati solo da un Holter-ECG delle 24 ore. Indicativamente: le contrazioni premature sono associate al coinvolgimento valvolare, mentre altre aritmie come blocco atrio-ventricolare, accelerazione giunzionale, blocco di branca e bradi-tachiaritmia non sono associate a valvulite.

Nei casi di miocardite o pericardite anche il tratto ST potrebbe essere alterato; sono descritti in letteratura anche il QT lungo, la fibrillazione atriale e la tachicardia ventricolare. In genere le anomalie del ritmo scompaiono spontaneamente dopo la fase acuta<sup>65</sup>.

In verità ancora non abbiamo una verifica sostanziale della specificità dei criteri ufficiali per la diagnosi di cardiopatia reumatica<sup>66,67</sup> e sarebbe indispensabile attuare uno screening delle cardiopatie reumatiche su larga scala, in particolare tra i bambini delle scuole delle zone ad alto rischio<sup>68-71</sup> e, nella popolazione a basso rischio, per avere questi dati.

## Corea di Sydenham

La corea di Sydenham è una ben nota, ma non esclusiva, manifestazione neurologica della febbre reumatica<sup>52</sup>; si verifica nel 10-30% dei bambini con MR in fase avanzata, nella fascia di età compresa tra 5 e 15 anni e prevale nel sesso femminile<sup>72</sup>. Di fronte a un bambino con movimenti coreici, la diagnosi più probabile è proprio la corea di Sydenham e lo dimostra molto chiaramente lo studio retrospettivo di Zomorodi et al., che ha valutato tutti i casi di corea osservati nell'arco di 25 anni in un ospedale della Pennsylvania: nel 97% dei casi la diagnosi era di corea di Sydenham e nel 99% di questi era documentata una pregressa infezione da SBEGA<sup>73</sup>.

I sintomi tipici includono movimenti involontari, afinalistici e non stereotipati che possono interferire con le attività quotidiane e scompaiono tipicamente durante il sonno<sup>74</sup>. Sono coinvolti gli arti, il tronco, il viso e, più raramente (circa il 30% dei pazienti), è coinvolto solo un emilato (emicorea)<sup>73</sup>. I disordini del movimento sono associati a ipotonia e debolezza muscolare. Segni neuropsichiatrici come anomalie del linguaggio (linguaggio a scatti ed esplosivo) e cambiamenti comportamentali (ansia, labilità emotiva, disattenzione e disturbo ossessivo-compulsivo) sono stati osservati in circa il 46% dei pazienti con corea di Sydenham<sup>72</sup> e possono precedere di 2-4 settimane i disturbi di movimento<sup>75</sup>. Il recupero completo può richiedere diversi mesi e raramente esitano sequele neurologiche permanenti<sup>58</sup>.

In una buona percentuale di casi, tutti gli indici infiammatori (TAS, VES, anti-DNAsi B) sono negativi (circa il 20% dei pazienti) e anche la febbre è per lo più assente; questo non sorprende dal momento che i sintomi coreici insorgono da 1 a 6 mesi dopo l'episodio di faringite streptococcica<sup>75,76</sup>. Al contrario, la cardite si rileva con estrema frequenza: circa il 70% dei pazienti presenta danni cardiologici all'ecocardiografia. Demiroren et al. hanno studiato la tipologia di corea e le complicanze in 65 pazienti turchi e hanno osservato che il 78,5% presentava una corea generalizzata, con un tasso di recidiva del 37,9%. Inoltre il 70,5% dei 61 pazienti sottoposti a ecocardiografia presentava un coinvolgimento valvolare<sup>76</sup>. Mentre vi è sostanziale accordo sulla necessità di eseguire l'ecocardiografia in tutti i pazienti, l'approfondimento neurologico con neuroimaging è più controverso: certamente non è raccomandato in tutti i pazienti, ma alcuni autori lo suggeriscono fortemente almeno in caso di emicorea o in assenza di altri segni di MR<sup>76</sup>. In questi casi la diagnosi differenziale si pone con altre malattie che possono presentare sintomi analoghi: il lupus eritematoso sistemico, la corea di Huntington, la malattia di Wilson, le reazioni/intossicazioni da farmaci, l'ictus, l'encefalite, le convulsioni atipiche, i disturbi psichiatrici,

le malattie neurodegenerative, le malattie vascolari del collagene e l'ipertiroidismo. L'approfondimento con neuroimaging prevede RMN o TC: questi esami possono eventualmente documentare – ma raramente – alterazioni dei gangli della base (peraltro i target della reazione autoantidropale da parte degli anticorpi anti-streptococco cross-reattivi), che vengono descritte come aree di slargamento o aree iperintense. Alla SPECT (tomografia computerizzata a emissione di protoni singoli) possono evidenziarsi anomalie di perfusione in diverse aree cerebrali<sup>77,78</sup> e in spettroscopia sono state messe in evidenza anomalie nei gangli della base anche nelle aree frontale e parieto-occipitali – non rilevate dalla RMN – soprattutto nei pazienti che presentano disturbi neuropsichiatrici. Tuttavia questi dati sono ancora da considerare preliminari e sono necessarie ulteriori conferme per dimostrarne la significatività<sup>79</sup>. Ovviamente questi pazienti con danni strutturali importanti hanno una durata molto prolungata dei sintomi che possono persistere per un anno o più<sup>72</sup>. Sono possibili le recidive con un tasso di probabilità tra il 13 e il 42%: uno studio retrospettivo condotto su 90 pazienti ha osservato che il rischio di recidiva era maggiore nei pazienti che non avevano raggiunto la remissione in 6 mesi, ancor più se i sintomi perduravano per più di 1 anno<sup>72,76,80</sup>. Anche una profilassi inappropriata ovviamente contribuisce ad aumentare il rischio di recidiva mentre non sono emersi dati significativi di relazione con il rischio rispetto a sesso, età all'esordio, gravità, presenza di cardite o titolo antistreptolisinico e insorgenza di recidive<sup>72</sup>. I sintomi neurologici e psichiatrici (cambiamenti di personalità, ossessioni, tremori o iperreflessia) possono persistere dopo la risoluzione della corea<sup>80</sup>.

### Eritema marginato e noduli sottocutanei

Questi sintomi sono molto rari, ma, se presenti, costituiscono entrambi criteri maggiori di Jones, anche se sono benigni e si autolimitano<sup>61</sup>. L'eritema marginato e i noduli reumatici sottocutanei si osservano soprattutto in caso di febbre elevata e aumento significativo degli indici infiammatori e di solito si associano a cardite<sup>81</sup>.

L'eritema marginato è una manifestazione altamente specifica di MR<sup>82</sup>. Si osserva in meno del 6% dei pazienti e di solito si verifica nelle fasi iniziali di MR. Si tratta di un'eruzione eritematosa serpigginosa maculare, transitoria, evanescente, non pruriginosa, con pattern centrifugo caratterizzato da bordi ipercromici e risoluzione centrale; non è dolente, impallidisce sotto pressione e raramente è rilevata. Le lesioni sono multiple, compaiono sul tronco o sulle estremità prossimali, raramente sulle estremità distali e mai sul viso. In alcuni pazienti le lesioni possono essere notate tardivamente o anche durante il periodo di convalescenza. L'eritema marginato può persistere o ripresentarsi per mesi o anni nonostante l'attenuarsi delle altre manifestazioni della malattia e non è influenzato dalla terapia antinfiammatoria<sup>58,59</sup>.

L'incidenza dei noduli sottocutanei nei pazienti con MR varia ampiamente nei diversi studi e nelle regioni geografiche e vengono osservati nello 0-10% dei pazienti<sup>82</sup>. I noduli sottocutanei sono indolori, generalmente simmetrici, mobili

liberamente nel tessuto sottocutaneo, delle dimensioni dai pochi millimetri ai 2 cm. Si trovano generalmente sopra una prominenza ossea, vicino ai tendini delle superfici estensorie di polsi, gomiti, ginocchia, caviglie e in corrispondenza dei tendini di Achille. Si possono trovare anche sul cuoio capelluto, specialmente sull'occipite e sui processi spinosi delle vertebre. Se non vengono ricercati con attenzione all'esame obiettivo, possono sfuggire facilmente, dal momento che la cute sovrastante non appare iperemica. Raramente persistono per più di 1 mese. Il numero delle lesioni varia da 1 a poche decine, in media 3/4<sup>58,61</sup>. I noduli con caratteristiche del tutto sovrapponibili possono essere riscontrati anche nel lupus eritematoso sistemico e nell'artrite reumatoide, anche se in questi casi i noduli tendono a essere più grandi<sup>59</sup>. Sheikh et al. nel loro studio su 61 bambini affetti a due ospedali osservano che i noduli sottocutanei sono più frequenti durante le recidive rispetto al primo episodio e che c'è un'associazione importante con la cardite<sup>83</sup>.

### Artrite

L'artrite è probabilmente il sintomo più comune, si verifica nel 60-80% dei pazienti ed è spesso la prima manifestazione della malattia<sup>61</sup>; insieme alla cardite è criterio maggiore per la diagnosi di MR<sup>28</sup>. L'artrite è più frequentemente poliarticolare, migrante (con episodi che durano da 2 a 3 giorni per ciascuna articolazione) e non lascia deformità articolari a lungo termine o deficit funzionali residui<sup>58</sup>. Sono principalmente colpite le articolazioni più grandi, in particolare le ginocchia, le caviglie, i gomiti e i polsi. Il coinvolgimento delle piccole articolazioni delle mani e dei piedi o della colonna vertebrale è certamente possibile, ma molto meno frequente nella MR rispetto ad altre artriti. La durata di ciascun attacco di solito è al massimo di 4 settimane e può anche spesso simulare un'artrite di natura virale<sup>61</sup>. L'artrite si caratterizza per la presenza di tutti i segni tipici dell'infiammazione: termotatto positivo, eritema della cute sovrastante, tumefazione e dolore articolare, functio lesa.

La poliartrite è di solito la prima manifestazione, compare entro 21 giorni dall'infezione da SBEGA ed è più frequente nell'età della adolescenza e nei giovani adulti<sup>58</sup>. La poliartrite caratterizza il primo episodio (60%) di MR ed è meno frequente nelle recidive di MR (26,7%) ( $p < 0,05$ )<sup>83</sup>.

Non comunemente, l'artrite può essere monoarticolare e allora è difficilmente distinguibile dall'artrite settica<sup>61</sup>. L'alta incidenza di monoartrite (11% dei casi come sintomo di esordio) viene giustificata dal fatto che i pazienti assumono molto prematuramente farmaci antinfiammatori (FANS), che mitigano rapidamente l'infiammazione e impediscono l'evoluzione in poliartrite<sup>84</sup>. Lo studio turco di Olgunturk et al. ha indagato le caratteristiche e la prognosi della MR in bambini turchi dal 1982 al 2002 confrontando tra loro i due decenni. Non sono emerse differenze significative riguardo la maggior parte delle manifestazioni di MR: invariata la percentuale di casi che presentava monoartrite nei due decenni, mentre a partire dagli anni '90 aumentava il coinvolgimento atipico delle piccole articolazioni<sup>82</sup>. Nel lavoro australiano

del 2001 di Carapetis et al. dei 377 casi di febbre reumatica acuta non coreica in cui sono state documentate manifestazioni articolari, 202 (54%) presentavano poliartrite, 63 (17%) monoartrite, 74 (20%) artralgia senza artrite e 38 (10%) non avevano sintomi articolari. Il 50% delle monoartriti coinvolgeva il ginocchio, il 24% la caviglia e la restante percentuale il gomito, l'anca o la spalla. La monoartrite era presente in 75 su 216 (35%) casi di probabile MR, dato che non soddisfaceva a quel tempo i criteri di Jones; 27 di questi (13%) avrebbero soddisfatto i criteri se la monoartrite fosse stata una manifestazione principale. Tra l'altro 15 bambini hanno presentato in seguito un episodio confermato di febbre reumatica o cardiopatia reumatica avanzata, suggerendo che l'episodio iniziale fosse effettivamente MR<sup>85</sup>.

### Artrite reattiva post-streptococcica

L'artrite reattiva post-streptococcica (ARP) definisce un'artrite insorta dopo un'infezione da SBEGA e ha un'incidenza annuale intorno a 1-2 casi/100.000, circa il doppio dei casi di MR che sono stati riportati in USA e costituisce una forma particolare di artrite reattiva, che si distingue dalle altre forme batteriche (generalmente post-infezione intestinale) sia per frequenza (1-9 casi/100.000 nei bambini e adolescenti sotto i 16 anni) che per sequele<sup>86-88</sup>. La diagnosi differenziale tra ARP e MR o le altre forme reattive non è affatto semplice perché segni e sintomi sono molto simili, ma deve essere fatta correttamente dal momento che le malattie differiscono nella prognosi, nella gestione e nella terapia. Inoltre, le malattie sarebbero correlate a diversi marcatori genetici: *HLA-DRB1\*01* nella APS e *HLA-DRB1,16* nella MR<sup>89</sup>.

La forma post-streptococcica è caratterizzata da artrite acuta persistente (non migratoria) e additiva che colpisce 1 o più articolazioni in soggetti che lamentano una precedente infezione da SBEGA, ma non hanno i criteri maggiori per la diagnosi di MR<sup>90</sup>.

Differentemente dalla MR, l'artrite dura da 1 settimana a 8 mesi (mediamente 3 mesi) e risponde poco o male al trattamento con FANS e con penicillina<sup>90</sup>; si associa a tenosinovite (nel 35% dei casi) o tendinite con o senza noduli tendinei

che non devono essere confusi con i noduli presenti nella MR che sono tipicamente sottocutanei localizzati su articolazioni più grandi e indolori<sup>91</sup>. Tuttavia ovviamente esistono eccezioni. Tutar et al. hanno confrontato le caratteristiche cliniche e di laboratorio di 24 bambini con ARP e 20 con MR. Pur concludendo che molti dati indicano che si tratta di due differenti entità cliniche, sottolineano alcuni limiti dei criteri elencati. Nell'ambito della loro peraltro esigua casistica hanno osservato che se è vero che il periodo di latenza dall'infezione del tratto respiratorio superiore era più breve nei bambini con ARP ( $p < 0,01$ ), tuttavia anche nei pazienti con MR (25%) venivano spesso riferiti brevi intervalli dal precedente episodio di faringite, addirittura inferiori a 10 giorni. Inoltre, sebbene nei bambini con ARP fosse più frequente l'artrite simmetrica e non migrante, la distribuzione della malattia in mono-, oligo- e poliarticolare così come la frequenza di coinvolgimento delle piccole articolazioni e dell'anca erano ampiamente sovrapponibili tra i bambini con ARP e MR<sup>55</sup>.

In età pediatrica, l'artrite si accompagna a cardite in poco meno del 6% dei casi e può essere totalmente asintomatica e silente all'auscultazione; in genere esordisce da 1 mese a 1 anno dopo la comparsa dell'artrite<sup>92</sup>. Anche questo la differisce dalla MR, in cui la cardite si manifesta all'esordio (50-70% dei casi)<sup>93</sup>. Tuttavia il coinvolgimento cardiaco emerge prevalentemente tra i soggetti che non eseguono la profilassi con penicillina: Simonini et al. riportano una casistica pediatrica di ARP seguita per 6-10 anni rilevando che nessuno ha avuto segni di cardite, ma tutti avevano condotto una profilassi secondaria con penicillina<sup>94</sup>. Chun riporta un'osservazione personale di un bambino in età scolare con ARP in cui era stata eseguita terapia con penicillina per 10 giorni. 2 mesi dopo il bambino ha presentato soffio cardiaco con segni ecocardiografici di insufficienza mitralica, insufficienza aortica e lieve allargamento del ventricolo sinistro. La profilassi secondaria ha risolto solo l'allargamento del ventricolo nell'arco di anno<sup>95</sup>.

Al contrario, uno studio israeliano che ha analizzato bambini con e senza profilassi ha notato un incremento così irrilevante di alterazioni ecocardiografiche minime nel gruppo non trattato da mettere in dubbio la necessità di eseguire

**TABELLA II.** Differenze tra l'artrite reattiva post-streptococcica (ARP) e la malattia reumatica (MR). *Different features between rheumatic disease (MR) and post-streptococcal arthritis (ARP).*

| Caratteristiche                                     | MR  | ARP  |
|---|---|--|
| Picco di incidenza                                  | 5-15 anni   | 8-14 anni e 20-40 anni                     |
| Intervallo dalla pregressa faringite streptococcica | 2-3 settimane (eccezionale < 10 giorni)           | 7-10 giorni                                |
| Cardite - frequenza                                 | Non criterio diagnostico 40-60%                   | Criterio diagnostico maggiore              |
| Artrite - articolazioni                             | Transitoria e migrante Grandi (raramente piccole) | Fissa e additiva Grandi, piccole e colonna |
| Risposta ai FANS                                    | Eccellente, immediata                             | Minima, ritardata                          |
| Profilassi con penicillina                          | Per 10 anni o per tutta la vita                   | 1 anno                                     |

la profilassi anche solo per 1 anno <sup>96</sup>. Di fatto la *World Heart Federation* considera le caratteristiche ecocardiografiche e cliniche dei pazienti con ARP non sufficienti per considerarle sovrapponibili alla cardite reumatica, anche perché in età adulta sembra che la ARP non si accompagni a un aumentato rischio di cardite <sup>97</sup>.

Caratteristiche cliniche e trattamento sono sintetizzati nella Tabella II. In sintesi, è necessario monitorare tutti i casi di APS per almeno 1-2 anni, proseguendo il trattamento con ARP fino alla risoluzione dei sintomi e la terapia con penicillina per eradicare lo SBEGA, in analogia al trattamento della MR. La profilassi secondaria è raccomandata invece solo per 1 anno. Se si sviluppa una cardite, la diagnosi shifta a MR e in tal caso la profilassi dovrebbe continuare come da linee guida <sup>98</sup>.

## Prevenzione primaria

La prevenzione della ARF include strategie primarie e secondarie, raccomandate dalla *American Heart Association* (AHA). Le strategie di prevenzione primaria hanno lo scopo di interrompere la catena di trasmissione dell'infezione faringea streptococcica o, se già avvenuta, impedire la progressione dalla faringotonsillite alla MR.

La prevenzione della faringite da SBEGA, intesa come trattamento preventivo con penicillina per il solo tampone positivo, è assolutamente sconsigliata, tanto è vero che per evitarla ormai da decenni non si eseguono più screening scolastici per valutare la diffusione dello SBEGA. Sappiamo ormai molto bene che lo SBEGA è presente sulla mucosa orofaringea di bambini e adulti totalmente asintomatici e che la condizione di portatore asintomatico può durare per anni, è totalmente benigna e non lascia alcuna sequela <sup>99</sup>. Inoltre il potenziale infettivo dei portatori sembra molto più basso rispetto ai soggetti con faringite in atto <sup>100</sup>.

Oliver et al. in una bella metanalisi hanno valutato la frequenza di SBEGA ed evidenziano che l'8% dei bambini risulta portatore abituale <sup>101</sup>, ma percentuali ancora maggiori sono riportate nei mesi invernali: i portatori abituali (intesi come 2 tamponi almeno ripetutamente positivi allo SBEGA) sono il 15% tra i bambini di 5-15 anni e quelli occasionali (con almeno 1 tampone positivo) sono addirittura il 30% <sup>102</sup>.

Tuttavia in considerazione delle sequele dell'infezione da SBEGA, lo sforzo della ricerca internazionale si è focalizzato sul tentativo di eradicarla e la via ovviamente più promettente è quella della produzione di vaccini.

La ricerca si è concentrata sullo studio della proteina M, codificata dal gene *emm*, che ha tuttavia un'espressione polimorfa nei diversi ceppi di streptococco e induce la produzione di anticorpi di differente specificità. Per eludere il problema sono state elaborate due strategie: unire più epitopi della proteina M in una miscela di polipeptidi capaci di indurre una risposta anticorpale a largo spettro oppure cambiare la proteina target. Non più quindi epitopi antigenici ma il dominio C-terminale conservato della proteina M comune a diversi ceppi di streptococchi. Gupta et al. hanno valutato

la risposta anticorpale a questa regione conservata C-ripetuta della proteina M in una popolazione dell'India del Nord: i titoli anticorpali specifici erano significativamente maggiori nei soggetti con febbre o cardiopatia reumatica rispetto ai controlli sani o con faringite di altra eziologia. Potrebbe essere quindi un buon candidato per la vaccinazione estesa <sup>103</sup>. Infine sono stati costruiti anche altri vaccini con target diversi dalla proteina M potenzialmente protettivi nei confronti dello SBEGA ma nessun antigene e nessun vaccino è stato commercializzato a oggi, probabilmente perché, come sostiene Fischietti nella sua recente review, agli alti costi di sviluppo del vaccino si contrappone un'incidenza della malattia in calo e una buona risposta alla terapia penicillinica <sup>104</sup>. È immaginabile che solo quando e se compariranno le prime resistenze alla penicillina, si avvertirà l'urgenza di avere il vaccino.

La profilassi primaria si limita pertanto alla buona gestione terapeutica della faringotonsillite acuta che però presuppone una chiara distinzione tra faringite streptococcica e faringite batterica di diversa eziologia o virale, la più frequente soprattutto nei primi anni di vita. Come è esperienza comune, la distinzione è molto difficile, se non impossibile, perché nessuna delle caratteristiche cliniche suggestive di infezione da SBEGA (ovvero età compresa tra 5 e 15 anni, febbre > 38°C, esudato faringotonsillare, rigonfiamento dell'ugola, linfadenomegalia satellite, scarlattina, comparsa in inverno o all'inizio della primavera nei climi temperati) è sufficientemente specifica da consentire di per sé la diagnosi <sup>105</sup>. La storia di recente esposizione o il riscontro di un aumento della prevalenza di infezioni da SBEGA sono certamente dati suggestivi che possono orientare, ma non sono diagnostici e per la conferma è necessario l'accertamento microbiologico tramite tampone faringeo colturale o test rapido di rilevazione dell'antigene (RADT) <sup>105</sup>. Il trattamento è poi indicato nei pazienti con faringite acuta che hanno una coltura o un RADT positivi. Tuttavia, a causa della bassa sensibilità di molti RADT, un test negativo non esclude l'infezione da SBEGA e deve essere comunque eseguito un tampone colturale <sup>106</sup>. I titoli di anticorpi antistreptococcici (titolo antistreptolisinico, TAS e anticorpi anti-desossiribonucleasi B, anti-DNasi B) riflettono pregressi contatti con SBEGA e non possono essere utilizzati per discriminare se un paziente con faringite è veramente infetto o è semplicemente – o è stato – un portatore di streptococco. Tuttavia titoli antistreptococcici elevati o in aumento possono tuttavia confermare una recente infezione da SBEGA e possono essere un valido orientamento diagnostico nei casi di sospetta MR. Una recente metanalisi sul loro potenziale diagnostico è stata recentemente pubblicata da Salie et al. <sup>12</sup>. Gli autori evidenziano che effettivamente sia il titolo antistreptolisinico che quello degli anticorpi anti-DNasi B e anti-streptokinasi sono significativamente più elevati nei soggetti con RM rispetto ai controlli mentre gli anticorpi diretti verso i gruppi carbossilici dello SBEGA, anticorpi anti-GAC, non differiscono tra pazienti e controlli. Concludono quindi riaffermando che il valore dei test sierologici rimane complementare e non sostanziale.

Il trattamento di prima scelta della faringotonsillite da SBE-

GA è la penicillina G per via intramuscolare o, in alternativa, fenossimetilpenicillina o amoxicillina orale per 10 giorni<sup>98</sup> (Tab III). L'amoxicillina è considerata più efficace della fenossimetilpenicillina e la dose raccomandata è di 50 mg/kg/ 1 volta/die (massimo 1 g) per 10 giorni. La fenossimetilpenicillina ha il vantaggio di essere più resistente all'acido gastrico. Questo approccio può prevenire la MR nella maggior parte dei casi. La metanalisi di Lennon et al. confronta 6 studi clinici per valutare l'incidenza della MR prima e dopo il trattamento antibiotico della faringite in scuole e comunità selezionate: l'utilizzo delle penicilline in un programma scolastico e/o di comunità può ridurre l'incidenza di nuovi casi di MR del 60%. Se però il trattamento antibiotico della faringite acuta da SBEGA non è disponibile per tutta la popolazione, l'impatto positivo degli interventi comunitari viene considerevolmente ridotto e ne consegue che i programmi comunitari dovrebbero essere implementati con cura per consentire a tutti un accesso alle cure preventive<sup>106</sup>. Questi dati sono confermati anche da Robertson et al. che hanno valutato l'utilizzo della terapia antibiotica in 10 studi randomizzati controllati, dimostrandone l'efficacia nel prevenire il primo episodio di MR e dimostrando in aggiunta che il rapporto costo-beneficio è significativamente migliore per la singola iniezione intramuscolare di benzatinpenicillina rispetto alle penicilline orali<sup>107</sup>.

In effetti il principale problema della prevenzione primaria della febbre reumatica è nei paesi del primo mondo la compliance e nei paesi in via di sviluppo l'accessibilità alle cure. Il dolore nel sito di iniezione intramuscolare e la paura di reazioni anafilattiche alla penicillina hanno creato non pochi problemi e hanno spinto all'adozione di terapie con derivati della penicillina somministrabili per os. La disponibilità di questi antibiotici però crea ulteriori problemi sia di aderenza (la terapia deve essere protratta per 10 giorni e spesso questo viene disatteso) che di resistenza nei confronti dei derivati della penicillina – mentre è noto che nonostante la penicillina sia in uso da decenni, non sono ancora stati isola-

ti ceppi di SBEGA a essa resistenti –. Tuttavia la benzatinpenicillina deve essere comunque di prima scelta nei pazienti che non sono in grado di completare un ciclo di terapia orale di 10 giorni, in quelli con storia personale o familiare di febbre reumatica o insufficienza cardiaca reumatica e in quelli in condizioni ambientali sfavorevoli (ad es. sovraffollamento, basso livello socioeconomico).

In casi di allergia alla penicillina si può ricorrere alle cefalosporine a spettro ristretto, parimenti efficaci<sup>13</sup>. In alternativa si utilizza azitromicina ad alte dosi per 5 giorni oppure claritromicina o clindamicina per 10 giorni per via orale (Tab. III). In particolare, in caso di lieve ipersensibilità alle penicilline, sono preferibili le cefalosporine orali; in caso di gravi reazioni anafilattiche con ipersensibilità di tipo I, deve essere somministrato un macrolide, anche se meno efficace (sono stati dimostrati alti tassi di resistenza dello SBEGA e aumento delle probabilità di recidiva)<sup>108</sup>.

Nei paesi in via di sviluppo, in cui l'incidenza della MR è particolarmente alta, il trattamento antibiotico della faringite streptococcica incontra difficoltà legate invece alla scarsa disponibilità e accessibilità dei presidi medici oltre che alla difficoltà di gestione domiciliare. La singola iniezione intramuscolare di penicillina è quindi la scelta migliore per conseguire una politica sociale di profilassi primaria estesa<sup>107</sup>.

Dal momento che la resistenza dello SBEGA alle penicilline non è mai stata documentata, non deve essere eseguito il tampone faringeo al termine del trattamento. Le uniche eccezioni alla regola sono:

- pazienti che hanno già avuto un primo episodio di febbre reumatica;
- pazienti che rimangono sintomatici dopo un trattamento adeguato;
- oppure pazienti con sintomi ricorrenti.

Se il tampone risulta ancora positivo, è indicato un secondo ciclo di terapia.

La prevenzione secondaria ha la finalità di evitare che il paziente che ha già sviluppato un primo episodio di MR pro-

**TABELLA III.** Prevenzione primaria della febbre reumatica. *Primary prevention of rheumatic fever.*

| FARMACO  | DOSAGGIO   |
|--|--|
| <b>Penicilline</b>   |  |
| Amoxicillina   | 50 mg/kg (massimo 1 g) per os 1 volta/die per 10 giorni  |
| Penicillina G benzatinica (benzatinpenicillina)            | Peso < 27 kg : 600.000 UI i.m.<br>Peso > 27 kg : 1.200.000 UI i.m.   |
| Penicillina V (fenossimetilpenicillina)                    | Peso < 27 kg : 250 mg per os, 2 o 3 volte/die per 10 giorni<br>Peso > 27 kg : 500 mg per os, 2 o 3 volte/die per 10 giorni |
| <b>Per pazienti allergici alle penicilline</b>             |  |
| Cefalosporine a spettro ristretto (cefalexina, cefadroxil) | Vario  |
| Azitromicina   | 12 mg/kg (massimo 500 mg) per os 1 volta/die per 5 giorni  |
| Claritromicina   | 15 mg/kg per os 1 volta/die, suddiviso in 2 dosi (massimo 250 mg 2 volte/die), per 10 giorni                               |
| Clindamicina   | 20 mg/kg per os 1 volta/die (massimo 1,8 g 1 volta/die), suddiviso in 3 dosi, per 10 giorni                                |

gredisca verso la forma cronica-ricidivante o sviluppi cardiopatie reumatiche.

## La terapia

Per il trattamento delle manifestazioni cliniche della MR vengono utilizzati sia farmaci antinfiammatori non steroidei che glucocorticoidi: il fattore discriminante nella scelta tra l'una o l'altra categoria di farmaci è rappresentato dall'entità del coinvolgimento cardiaco.

In caso di poliartrite migrante senza coinvolgimento cardiaco o in associazione a cardite lieve, senza cardiomegalia o insufficienza cardiaca congestizia, vengono somministrati salicilati orali: aspirina 80-100 mg/kg 1 volta/die suddivisa in 4 dosi per 3-5 giorni, poi 50-70 mg/kg 1 volta/die in 4 dosi per 3 settimane e infine 25-35 mg/kg 1 volta/die per 2-4 settimane.

Esistono pochi studi sull'utilizzo di farmaci antinfiammatori non steroidei alternativi all'aspirina quali ibuprofene o indometacina. Un piccolo studio randomizzato controllato di Haskes et al. non ha mostrato differenze significative tra aspirina o naprossene (15-20 mg/kg 1 volta/die in 2 dosi per 4-8 settimane fino a normalizzazione degli indici di flogosi) nella remissione della febbre e dell'artrite e nella normalizzazione dei markers infiammatori <sup>109</sup>. In fase acuta, a parità di efficacia, il naprossene registra meno effetti collaterali rispetto all'aspirina (soprattutto l'incremento degli enzimi epatici) e una maggiore compliance, probabilmente perché richiede meno dosi e ha più formulazioni in commercio.

I pazienti con coinvolgimento cardiaco significativo, cardiomegalia e/o insufficienza cardiaca congestizia devono essere trattati invece con i glucocorticoidi. Il farmaco di scelta è il prednisone al dosaggio di 2 mg/kg 1 volta/die in 4 dosi per 2-3 settimane, seguite da 1 mg/kg 1 volta/die per altre 2-3 settimane, quindi gradualmente in riduzione di 5 mg 1 volta/die ogni 2-3 giorni. Tuttavia, anche così facendo non si evita il rischio di un rapido incremento degli indici di fase acuta dopo sospensione della terapia; per evitarlo, si raccomanda di associare l'aspirina (50 mg/kg 1 volta/die in 4 dosi) per 6 settimane <sup>23</sup>. La maggior parte dei pazienti con coinvolgimento cardiaco presenta rigurgito mitralico; nei casi più lievi viene impostata una terapia di supporto basata sulla restrizione salina e sull'utilizzo di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e di diuretici. In caso di rigurgito grave associato a insufficienza cardiaca congestizia ed edema polmonare possono essere usati diversi farmaci vasodilatatori. In caso di grave insufficienza mitralica causata da improvvisa rottura delle corde tendinee della valvola mitrale, è necessario l'intervento chirurgico urgente per la riparazione valvolare. Quando i sintomi dell'insufficienza mitralica si sviluppano più lentamente (settimane, mesi), generalmente rispondono al riposo e alla terapia medica con diuretici e la riparazione della valvola può essere posticipata fino alla normalizzazione degli indici infiammatori <sup>110</sup>. Nei rari casi in cui compare anche una disfunzione miocardica, possono essere somministrati inotropi positivi.

Attualmente non esistono farmaci in grado di modificare la storia naturale della MR. Uno studio prospettico randomizzato in doppio cieco ha testato l'utilizzo di immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) rispetto al placebo in pazienti con primo episodio di febbre reumatica acuta e non ha dimostrato nessun miglioramento significativo nei parametri clinici, di laboratorio ed ecocardiografici di malattia, dopo 1 anno di trattamento. A 1 anno, infatti, il 41% dei pazienti del gruppo IVIG e il 50% di quelli del gruppo placebo presentavano cardite, senza differenze in termini di numero di valvole coinvolte o gravità del rigurgito valvolare <sup>111</sup>.

In presenza di artralgia senza evidenti segni di localizzazione o artrite con caratteristiche atipiche, si dovrebbe evitare la somministrazione precoce di FANS, poiché potrebbero mascherare la progressiva comparsa di altri segni tipici della MR, compromettendo il percorso diagnostico. In questi casi, per il controllo del dolore, può essere utilizzato il paracetamolo, mantenendo un'attenta osservazione clinica.

La corea rappresenta una manifestazione clinica tardiva e regredisce spontaneamente in circa 2-6 mesi, pertanto non è raccomandata terapia specifica in caso di sintomi neurologici isolati. Quando però interferisce con la vita normale può essere utile un trattamento farmacologico, oltre ovviamente alla profilassi secondaria con la penicillina G benzatinica per ridurre il rischio di cardite <sup>112</sup>. Si può utilizzare l'aloiperidolo (1,5 mg per os in 2 volte/die) o, preferibilmente, l'acido valproico (10 mg/kg in 2 volte/die) o la carbamazepina (7,5-10 mg per os, 2 volte/die); tra questi ultimi due l'acido valproico sembra avere una buona efficacia e minori effetti collaterali <sup>112</sup>. Anche i glucocorticoidi (generalmente prednisone 2 mg/kg 1 volta/die per 4 settimane) possono essere utilizzati ed efficaci nella più rapida risoluzione della malattia, ma non sembrano in grado di ridurre il rischio di recidiva dei sintomi dopo l'interruzione del trattamento <sup>80,112</sup>. I corticosteroidi per via endovenosa, seguiti da una terapia orale, sono utili nei pazienti refrattari <sup>113,114</sup>.

## Prevenzione secondaria

La MR può avere ricadute, anche multiple, e assume allora la dizione di "ricorrente"; in questi casi si assiste al peggioramento o allo sviluppo *ex novo* della cardiopatia reumatica e la prevenzione delle ricadute della faringite streptococcica è il metodo più efficace per evitarla. Tuttavia la re-infezione da SBEGA non sempre è sintomatica e le recidive – pertanto occulte – possono portare alla ricorrenza di MR anche quando si crede di aver trattato in modo ottimale tutte le infezioni sintomatiche. Ed è per questo che la prevenzione della MR ricorrente richiede una profilassi antimicrobica continua piuttosto che il riconoscimento e il trattamento dei singoli episodi acuti di faringite da SBGA. La profilassi continua è raccomandata in tutti i pazienti con diagnosi di MR e in quelli con evidenza di cardiopatia reumatica. La profilassi deve essere iniziata al momento della diagnosi e il primo ciclo di trattamento ha la finalità di eliminare gli eventuali SBEGA presenti, anche se il tampone faringeo è negativo <sup>115</sup>.

**TABELLA IV.** Profilassi secondaria della febbre reumatica. *Secondary prophylaxis of rheumatic fever.*

| Farmaco  | Dosaggio   |
|--|--|
| Penicillina G benzatinica (benzatinpenicillina)                    | Peso < 27 kg: 600.000 UI i.m. ogni 4 settimane*<br>Peso > 27 kg: 1.200.000 UI i.m. ogni 4 settimane* |
| Penicillina V (fenossimetilpenicillina)                            | 250 mg per os 2 volte/die  |
| Sulfadiazina   | Peso < 27 kg: 0,5 g per os 1 volta/die<br>Peso > 27 kg: 1 g per os 1 volta/die                       |
| Macrolide o antibiotici azalidi (pazienti allergici ai precedenti) | Vario  |

\* In zone ad alto rischio viene raccomandata la somministrazione ogni 3 settimane.

I successivi cicli hanno lo scopo di mantenere attiva la prevenzione dalle infezioni da SBEGA, cui i soggetti che hanno presentato un primo attacco di MR sono particolarmente suscettibili: ogni re-infezione da SBEGA delle vie aeree superiori comporta il rischio di MR ricorrente e di peggioramento dell'eventuale danno cardiaco esistente. Il regime di profilassi antibiotica a lungo termine è illustrato in Tabella IV.

Anche per la profilassi secondaria l'antibiotico di prima scelta è la benzatinpenicillina in singola iniezione per via intramuscolare alla dose di 600.000 UI per pazienti di peso ≤ 27 kg e di 1.200.000 UI per quelli di peso > 27 kg, ogni 4 settimane. In alcune situazioni particolari – come nelle zone ad alta endemia – può essere preferibile somministrare la profilassi a intervalli più brevi, di 3 settimane, per non consentire che i livelli sierici del farmaco scendano a concentrazioni subottimali e al di sotto del livello protettivo<sup>113</sup>. Tuttavia, lo schema di somministrazione ogni 3 settimane è dibattuto e non tutti concordano: le zone povere e arretrate quali sono le aree ad alto rischio potrebbero non riuscire a sostenerne i costi aggiuntivi farmaceutici e gestionali<sup>114</sup>.

Solo in caso di difficoltà all'esecuzione della terapia con benzatinpenicillina o di grave allergia si può ricorrere alla terapia orale continua con fenossimetilpenicillina 250 mg 2 volte/die e sulfadiazina o sulfisoxazolo 500 mg per pazienti di peso ≤ 27 kg e 1.000 mg per quelli di peso > 27 kg 1 volta/die, che sembrerebbe comunque avere un'efficacia inferiore rispetto alla penicillina per via intramuscolare. Sempur con il limite di scarsa qualità degli studi di riferimento, una revisione sul trattamento di 1.095 pazienti – in area ad alta endemia – ha mostrato che il tasso di recidiva di faringite acuta da streptococco e il numero di nuovi episodi di MR erano significativamente più alti tra i pazienti trattati con penicillina orale rispetto a quelli trattati per via intramuscolare<sup>116</sup>. L'utilizzo dei macrolidi infine deve essere riservato esclusivamente ai rari pazienti che hanno presentato gravi reazioni allergiche sia alle penicilline che alle sulfonamidi,

**TABELLA V.** Durata della profilassi secondaria della febbre reumatica. *Duration of secondary prophylaxis of rheumatic fever.*

| Tipologia  | Durata (dopo l'ultimo attacco)   |
|--|--|
| Febbre reumatica con cardite e cardiopatia residua (malattia valvolare persistente)    | 10 anni o fino all'età di 40 anni*; può essere necessaria la profilassi a vita |
| Febbre reumatica con cardite senza cardiopatia residua (assenza di malattia valvolare) | 10 anni o fino all'età di 21 anni*   |
| Febbre reumatica senza cardite   | 5 anni o fino all'età di 21 anni*  |

\* Si sceglie l'intervallo più lungo.

dati i tassi non trascurabili di resistenza dello SBEGA a questa classe di antibiotici<sup>99</sup>.

Quanto alla durata della profilassi antimicrobica, dovrebbe essere commisurata al rischio di recidiva e valutata quindi caso per caso anche se il fattore determinante rimane soprattutto la presenza e l'entità del coinvolgimento cardiaco. I pazienti che hanno avuto cardite reumatica, con o senza malattia valvolare, sono ad alto rischio di recidive con progressivo aggravamento del coinvolgimento cardiaco a ogni episodio: per loro si raccomanda di proseguire la profilassi per 10 anni dopo l'ultimo episodio di MR o fino a 21 anni; per i soggetti con esiti valvolari la terapia va proseguita per 10 anni o fino a 40 anni di età, scegliendo tra i due il periodo più lungo. Terminato il periodo, bisogna rivalutare la gravità della malattia valvolare e il potenziale di esposizione allo SBEGA caso per caso e, nei pazienti ad alto rischio, dovrebbe essere presa in considerazione la possibilità di prolungare ulteriormente la profilassi fino a mantenerla per tutta la vita. In assenza di coinvolgimento cardiaco durante il primo episodio di MR o quando si evidenzia solo un danno minimo, il paziente è a basso rischio di cardite durante una recidiva di malattia: in questi casi la profilassi deve essere continuata fino all'età di 21 anni o almeno fino a 5 anni dal primo attacco di MR (Tab. V).

Tuttavia queste indicazioni sono solo indicative. Vi sono infatti segnalazioni contrarie, in particolare uno studio clinico ha evidenziato che il rischio di comparsa di un nuovo soffio cardiaco in seguito a una recidiva di MR era maggiore nei pazienti che all'arruolamento presentavano un coinvolgimento cardiaco lieve, piuttosto che in quelli con malattia più grave. I pazienti con cardite lieve trarrebbero dunque beneficio dalla profilassi a lungo termine più di quelli con danno cardiaco ma cinque pezzio e quindi anche l'assioma di utilizzare la gravità del coinvolgimento cardiaco come discriminante per la durata della profilassi secondaria è messo in discussione e rimane in attesa di ulteriori conferme<sup>70,107</sup>.

Poiché la patologia valvolare cardiaca può svilupparsi anche in pazienti con ARP, la profilassi secondaria deve essere somministrata fino a 1 anno dopo l'insorgenza dei sintomi anche a questi pazienti, i quali devono essere seguiti con un

attento monitoraggio ecocardiografico per rilevare eventuali segni di cardite. Se tale evidenza non viene osservata, la profilassi può essere interrotta. Al contrario, se insorge cardite, il paziente deve essere classificato come affetto da MR e proseguire la profilassi come da protocollo.

## Conclusioni

Dalla revisione della letteratura risulta che effettivamente la MR è in sostanziale regressione. Tuttavia esistono ancora oggi molti punti oscuri, tra cui il più rilevante è che non abbiamo ancora dati epidemiologici o clinici sufficienti a validare in modo chiaro i criteri di Jones così modificati. Infatti, se le modifiche possono essere facilmente verificate per i soggetti provenienti da aree ad alto e basso rischio e corrispondono di fatto alla necessità di evitare di ipertrattare febbri e artriti di altra natura (nel basso rischio) o di misconoscere i casi di MR (nell'alto rischio), di fatto non sono ben graduati gli interventi e la scala diagnostica nelle aree a rischio intermedio, come è il nostro Paese. In teoria dovremmo trattare secondo i protocolli per le zone di alto rischio ma questo, essendo di fatto molto diversi i livelli di rischio, comporta certamente di trattare anche casi che sono perlomeno dubbi. Per quanto riguarda infine la differenziazione della ARP, anche se vi è di fatto unanime consenso nel considerarla una malattia post-streptococcica diversa rispetto alla MR, non può certamente essere considerata alla stregua di altre malattie post-streptococciche come la glomerulonefrite e la PANDAS che non hanno di fatto strette relazioni con la MR. La ARP può essere a ben vedere considerata una condizione pre-MR che può evolvere in MR nel tempo e in cui probabilmente – ma mancano ancora dati robusti che lo confermino – la profilassi con penicillina gioca un ruolo importante nel ridurre questo rischio. Se la profilassi abbia davvero un ruolo, se debba essere protratta per più di 1 anno e, se così, per quanti anni, sono tutti quesiti ancora in attesa di risposta.

## Bibliografia

- Bright PD, Mayosi BM, Martin WJ. An immunological perspective on rheumatic heart disease pathogenesis: more questions than answers. *Heart* 2016;102:1527-1532. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-309188>
- McDonald M, Currie BJ, Carapetis JR. 2Acute rheumatic fever: a chink in the chain that links the heart to the throat? *Lancet Infect Dis* 2004;4:240-245. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(04\)00975-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(04)00975-2)
- Parksi T, Smeesters PR, Steer AC. Streptococcal skin infection and rheumatic heart disease. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:145-153. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e3283511d27>
- Rammelkamp CH Jr, Stolzer BL. The latent period before the onset of acute rheumatic fever. *Biol Med* 1962;34:386-398.
- O'Sullivan L, Moreland LJ, Webb RH, et al. Acute rheumatic fever following Group A Streptococcus pyoderma and Group G streptococcus pharyngitis. *Pediatric Infect Dis J* 2017;34:692-694. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001558>
- Pearce SAC, Bowen ME, Engel M, et al. The incidence of sore throat and group A streptococcal pharyngitis in children at high risk of developing acute rheumatic fever: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15:e0242107. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242107>
- Passos LSA, Nunes MCP, Aikawa E. Rheumatic heart valve disease pathophysiology and underlying mechanisms. *Front Cardiovasc Med* 2021;7:612716. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.612716>
- Jones TD. The diagnosis of rheumatic fever. *J Am Med Assoc* 1944;126:481-484. <https://doi.org/10.1001/jama.1944.02850430015005>
- Alqanish J, Alfadhel A, Albelali A, et al. Acute rheumatic fever diagnosis and management: review of the global implications of the new revised diagnostic criteria with a focus on Saudi Arabia. *J Saudi Heart Assoc* 2019; 31:273-281. <https://doi.org/10.1016/j.jsha.2019.07.002>
- Abrams J, Watkins DA, Abdullahi LH, et al. Integrating the prevention and control of rheumatic heart disease into country health systems: a systematic review and meta-analysis. *Global Heart* 2020;15:62. <https://doi.org/10.5334/gh.874>
- Baker MG, Gurney J, Oliver j, et al. Risk factors for acute rheumatic fever: literature review and protocol for a case-control study in New Zealand. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:4515. <https://doi.org/10.3390/ijerph16224515>
- Salie MT, Rampersadh K, Muhamed B, et al. Utility of human immune responses to GAS antigens as a diagnostic indicator for ARF: a systematic review. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:691646. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.691646>
- Norton L, Myers A. The treatment of streptococcal tonsillitis/pharyngitis in young children. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2021;7:161-165. <https://doi.org/10.1016/j.wjorl.2021.05.005>
- Seckeler MD, Barton LL, Brownstein R. The persistent challenge of rheumatic fever in the Northern Mariana Islands. *Int J Infect Dis* 2010;14:e226-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.04.003>
- Tani LY, Veasy LG, Minich LL, et al. Rheumatic fever in children younger than 5 years: is the presentation different? *Pediatrics* 2003;112:1065-1068. <https://doi.org/10.1542/peds.112.5.1065>
- GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;385:117-171. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2)
- Zühlke LJ, Steer AC. Estimates of the global burden of rheumatic heart disease. *Glob Heart* 2013;8:189-195. <https://doi.org/10.1016/j.heart.2013.08.008>
- Tibazarwa KB, Volmink JA, Mayosi BM. Incidence of acute rheumatic fever in the world: a systematic review of population-based studies. *Heart* 2008;94:1534-1540. <https://doi.org/10.1136/hrt.2007.141309>
- Miyake CY, Gauvreau K, Tani LY, et al. Characteristics of children discharged from hospitals in the United States in 2000 with the diagnosis of acute rheumatic fever. *Pediatrics* 2007;120:503-508. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-3606>
- Noonan S, Zurynski YA, Currie BJ, et al. A national prospective surveillance study of acute rheumatic fever in Australian children. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:e26-e32. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31826faeb3>
- Kumar R, Sharma YP, Thakur JS, et al. Streptococcal pharyngitis, rheumatic fever and rheumatic heart disease: eight-year prospective surveillance in Rupnagar district of Punjab, India. *Natl Med J India* 2014;27:70-75.
- Steer AC, Kado J, Jenney AW, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease in Fiji: prospective surveillance, 2005-2007. *Med J Aust* 2009;190:133-135. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2009.tb02312.x>
- Karthikeyan G, Guilherme L. Acute rheumatic fever. *Lancet* 2018;392:161-174. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30999-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30999-1)
- Seckeler MD, Hoke TR. The worldwide epidemiology of acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Clin Epidemiol* 2011;3:67-84. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S12977>
- Milne RJ, Lennon DR, Stewart JM, et al. Incidence of acute rheumatic fever in New Zealand children and youth. *J Paediatr Child Health* 2012;48:685-691. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2012.02447.x>
- Parnaby MG, Carapetis JR. Rheumatic fever in indigenous Australian children. *J Paediatr Child Health* 2010;46:527-533. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2010.01841.x>
- Lawrence JG, Carapetis JR, Griffiths K, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: incidence and progression in the Northern Territory of Australia, 1997 to 2010. *Circulation* 2013;128:492-501. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001477>
- Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, et al. Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990-2015. *N Engl J Med* 2017;377:713-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603693>
- Ordunez P, Martinez R, Soliz P, et al. Rheumatic heart disease burden, trends, and inequalities in the Americas, 1990-2017: a population-based study. *Lancet Glob Heal* 2019;7:e1388-1397. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30360-2](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30360-2)
- Gemechu T, Mahmoud H, Parry EHO, et al. Community-based prevalence study of rheumatic heart disease in rural Ethiopia. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:717-723. <https://doi.org/10.1177/2047487316687104>
- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. *J Am*

- Coll Cardiol 2020;76:2982-3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
- 32 Jaine R, Baker M, Venugopal K. Acute rheumatic fever associated with household crowding in a developed country. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:315-319. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181fbd85b>
- 33 Carapetis JR, Beaton A, Cunningham MW, et al. Acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:15084. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.84>
- 34 Carapetis JR, Steer AC, Mulholland EK, et al. The global burden of group A streptococcal diseases. *Lancet Infect Dis* 2005;5:685-694. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70267-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70267-X)
- 35 AHC-ACCORD. The Cairo accord on rheumatic heart disease - 2017.
- 36 Kotit S, Phillips DIW, Afifi A, et al. The "Cairo Accord" - towards the eradication of RHD: an update. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:690227. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.690227>
- 37 World Health Organization. NCDs|71st World Health Assembly adopts resolution calling for greater action on rheumatic heart disease. WHO 2018.
- 38 Watkins D, Zuhlke L, Engel M, et al. Seven key actions to eradicate rheumatic heart disease in Africa: the Addis Ababa communique. *Cardiovasc J Afr* 2016;27:184-187. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2015-090>
- 39 Yacoub M, Mayosi B, ElGuindy A, et al. Eliminating acute rheumatic fever and rheumatic heart disease. *Lancet* 2017;390:212-213. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31608-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31608-2)
- 40 Roodpeyma S, Kamali Z, Zare R. Rheumatic fever: the relationship between clinical manifestations and laboratory tests. *J Paediatr Child Health* 2005;41:97-100. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2005.00557.x>
- 41 Polat N, Yildiz A, Yuksel M, et al. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with the presence and severity of rheumatic mitral valve stenosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014;20:793-842. <https://doi.org/10.1177/1076029613514131>
- 42 Mistry RM, Lennon D, Boyle MJ, et al. Septic arthritis and acute rheumatic fever in children: the diagnostic value of serological/inflammatory markers. *J Pediatr Orthop* 2015;35:318-322. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000000261>
- 43 Sert A, Ayar E, Odabas D. Mean platelet volume in acute rheumatic fever. *Platelets* 2013;24:378-382. <https://doi.org/10.3109/09537104.2012.701029>
- 44 Ozdemir R, Karadeniz C, Doksoz O, et al. Are mean platelet volume and platelet distribution width useful parameters in children with acute rheumatic carditis? *Pediatr Cardiol* 2014;35:53-56. <https://doi.org/10.1007/s00246-013-0738-9>
- 45 Mukhopadhyay S, Varma S, Gade S, et al. Regulatory T-cell deficiency in rheumatic heart disease: a preliminary observational study. *J Heart Valve Dis* 2013;22:118-125.
- 46 Aksu G, Bayram N, Ulger Z, et al. Inverse relationship between the ratio of ICAM-1 expressing lymphocytes and serum TGF-beta 1 concentrations in acute rheumatic fever. *J Autoimmun* 2005;25:141-195. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2005.05.006>
- 47 Yaman IH, Dagdemir A, Baysal K. Serum intercellular adhesion molecule-1 levels in acute rheumatic fever. *Ann Trop Paediatr* 2003;23:167-171. <https://doi.org/10.1179/02724930332296475>
- 48 Col-Araz N, Pehlivan S, Baspinar O, et al. Role of cytokine gene (IFN $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TGF $\beta$ 1, IL6, and IL10) polymorphisms in pathogenesis of acute rheumatic fever in Turkish children. *Eur J Pediatr* 2012;171:1103-1108. <https://doi.org/10.1007/s00431-012-1689-5>
- 49 Kütükçüler N, Karaca NE, Sözeri BY, et al. Human soluble tumor necrosis factor receptor I (sTNF-RI) and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1 Ra) in different stages of acute rheumatic fever. *Anadolu Kardiyol Derg* 2008;8:139-142.
- 50 Sallakci N, Akcurin G, Köksöy S, et al. TNF $\alpha$  G308A polymorphism is associated with rheumatic fever and correlates with increased TNF- $\alpha$  production. *J Autoimmun* 2005;25:150-154. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2005.05.005>
- 51 Ramasawmy R, Faé KC, Spina G, et al. Association of polymorphisms within the promoter region of the tumor necrosis factor- $\alpha$  with clinical outcomes of rheumatic fever. *Mol Immunol* 2007;44:1873-1878. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2006.10.001>
- 52 Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, et al. American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:1806-1818. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000205>
- 53 Breda L, Marzetti V, Gaspari S, et al. Population-based study of incidence and clinical characteristics of rheumatic fever in Abruzzo, central Italy, 2000-2009. *J Pediatr* 2012;160:832-836. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.10.009>
- 54 Licciardi F, Scaioli G, Mulatero R, et al. Epidemiologic impact of the new guidelines for the diagnosis of acute rheumatic fever. *J Pediatr* 2018;198:25-28.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.02.024>
- 55 Munteanu V, Petaccia A, Contecaru N, et al. Paediatric acute rheumatic fever in developed countries: neglected or negligible disease? Results from an observational study in Lombardy (Italy). *AIMS Public Health* 2018;5:135-143.
- 56 Watkins DA, Johnson CO, Colquhoun SM, et al. Global, regional, and national burden of rheumatic heart disease, 1990-2015. *N Engl J Med* 2017;377:713-722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603693>
- 57 Telford LH, Abdullahi LH, Ochodo EA, et al. Standard echocardiography versus handheld echocardiography for the detection of subclinical rheumatic heart disease: a systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *BMJ Open* 2020;10:e038449. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-038449>
- 58 Bono-Neri F. Acute rheumatic fever global persistence of a preventable disease. *J Pediatr Health Care* 2017;31:275-284. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2016.09.001>
- 59 World Health Organization. Rheumatic fever and rheumatic heart disease. Geneva: WHO 2004.
- 60 Bozabali S, Bayraktar E, Kocabaş CN. Acute rheumatic fever and acute post-streptococcal glomerulonephritis rarely seen together. *Minerva Pediatr* 2017;69:83-85. <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.16.04386-3>
- 61 Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, et al. Acute rheumatic fever and its consequences: a persistent threat to developing nations in the 21st century. *Autoimmun Rev* 2009;9:117-123. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.04.002>
- 62 Basturk A, Oztarhan K, Kavuncuoğlu S, et al. Significance of silent carditis and investigation of follow-up signs in acute rheumatic fever. *Future Cardiol* 2016;12:281-287. <https://doi.org/10.2217/fca.16.3>
- 63 Pekpak E, Atalay S, Karadeniz C, et al. Rheumatic silent carditis: echocardiographic diagnosis and prognosis of long-term follow up. *Pediatr Int* 2013;55:685-689. <https://doi.org/10.1111/ped.12163>
- 64 He VY, Condon JR, Ralph AP, et al. Longterm outcomes from acute rheumatic fever and rheumatic heart disease: a data-linkage and survival analysis approach. *Circulation* 2016;134:222-232. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020966>
- 65 Balli S, Oflaz MB, Kibar AE, et al. Rhythm and conduction analysis of patients with acute rheumatic fever. *Pediatr Cardiol* 2013;34:383-389. <https://doi.org/10.1007/s00246-012-0467-5>
- 66 Clark BC, Krishnan A, McCarter R, et al. Using a low-risk population to estimate the specificity of the world heart federation criteria for the diagnosis of rheumatic heart disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:253-258. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.11.013>
- 67 Marijon E, Celermajer DS, Tafflet M, et al. Rheumatic heart disease screening by echocardiography: the inadequacy of World Health Organization criteria for optimizing the diagnosis of subclinical disease. *Circulation* 2009;120:663-668. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.849190>
- 68 Roberts K, Cannon J, Atkinson D, et al. Echocardiographic screening for rheumatic heart disease in indigenous Australian children: a cost-utility analysis. *J Am Heart Assoc* 2017;6(3). <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004515>
- 69 Nascimento BR, Nunes MC, Lopes EL, et al. Rheumatic heart disease echocardiographic screening: approaching practical and affordable solutions. *Heart* 2016;102:658-664. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308635>
- 70 Rémond M, Atkinson D, White A, et al. Are minor echocardiographic changes associated with an increased risk of acute rheumatic fever progression to rheumatic heart disease? *Int J Cardiol* 2015;198:117-122. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.07.005>
- 71 Webb RH, Wilson NJ, Lennon DR, et al. Optimising echocardiographic screening for rheumatic heart disease in New Zealand: not all valve disease is rheumatic. *Cardiol Young* 2011;21:436-443. <https://doi.org/10.1017/S1047951111000266>
- 72 Gurkas E, Karalok ZS, Taskin BD, et al. Predictors of recurrence in Sydenham's chorea: a clinical observation from a single center. *Brain Dev* 2016;38:827-834. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2016.04.010>
- 73 Zomorodi A, Wald ER. Sydenham's chorea in western Pennsylvania. *Pediatrics* 2006;117:e675-e679. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1573>
- 74 Crealey M, Allen NM, Webb D, et al. Sydenham's chorea: not gone but perhaps forgotten. *Arch Dis Child* 2015;100:1160-1162. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-308693>
- 75 Weiner SG, Normandin PA. Sydenham chorea: a case report and review of the literature. *Pediatr Emerg Care* 2007;23:20-24. <https://doi.org/10.1097/01.pec.0000248688.73562.52>
- 76 Demiroren K, Yavuz H, Cam L, et al. Sydenham's chorea: a clinical follow-up of 65 patients. *J Child Neurol* 2007;22:550-554. <https://doi.org/10.1177/0883073807302614>
- 77 Gordon N. Sydenham's chorea, and its complications affecting the nervous system. *Brain Dev* 2009;31:11-14. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2008.05.001>

<sup>78</sup> Walker K, Brink A, Lawrenson J, et al. Treatment of sydenham chorea with intravenous immunoglobulin. *J Child Neurol* 2012;27:147-155. <https://doi.org/10.1177/08830738114140058>

<sup>79</sup> Margari L, Ventura P, Portoghese C, et al. Brain magnetic resonance spectroscopy in Sydenham's chorea and ADHD. *Pediatr Neurol* 2006;34:467-473. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2005.10.014>

<sup>80</sup> Walker AR, Tani LY, Thompson JA, et al. Rheumatic chorea: relationship to systemic manifestations and response to corticosteroids. *J Pediatr* 2007;151:679-683. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.04.059>

<sup>81</sup> Boyarchuk O, Boytsanyuk S, HariyanT. Acute rheumatic fever: clinical profile in children in western Ukraine. *J Med Life* 2017;10:122-126.

<sup>82</sup> Olgunturk R, Canter B, Tunaoglu FS, et al. Review of 609 patients with rheumatic fever in terms of revised and updated Jones criteria. *Int J Cardiol* 2006;112:91-98. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.11.007>

<sup>83</sup> Sheikh AM, Sadiq M, Rehman AU. Changing clinical profile of acute rheumatic fever and rheumatic recurrence. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2016;28:141-145.

<sup>84</sup> Wilson NJ, Voss L, Morreau J, et al. New Zealand guidelines for the diagnosis of acute rheumatic fever: small increase in the incidence of definite cases compared to the American Heart Association Jones criteria. *N Z Med J* 2013;126:50-59.

<sup>85</sup> Carapetis JR, Currie BJ. Rheumatic fever in a high incidence population: the importance of monoarthritis and low grade fever. *Arch Dis Child* 2001;85:223-227. <https://doi.org/10.1136/adc.85.3.223>

<sup>86</sup> Alsaied K, Uziel Y. Acute rheumatic fever and poststreptococcal reactive arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley, CB, et al. (eds.). *Textbook of pediatric rheumatology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier 2015, pp. 571-585. e4.

<sup>87</sup> Kunnamo I, Kallio P, Pelkonen P. Incidence of arthritis in urban Finnish children. *Arthritis Rheum* 1986;29:1232-1238. <https://doi.org/10.1002/art.1780291008>

<sup>88</sup> Riise OR, Handeland KS, Cvancarova M, et al. Incidence and characteristics of arthritis in Norwegian children: a population-based study. *Pediatrics* 2008;121:e299-e306. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0291>

<sup>89</sup> Ahmed S, Ayoub EM, Scornik JC, et al. Poststreptococcal reactive arthritis: clinical characteristics and association with HLA-DR alleles. *Arthritis Rheum* 1998;41:1096-1102. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199806\)41:6<1096::aid-art17>3.0.co;2-y](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199806)41:6<1096::aid-art17>3.0.co;2-y)

<sup>90</sup> Shulman ST, Ayoub EM. Poststreptococcal reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:562-565. <https://doi.org/10.1097/00002281-200209000-00014>

<sup>91</sup> Sarakbi HA, Hammoudeh M, Kanjar I, et al. Poststreptococcal reactive arthritis and the association with tendonitis, tenosynovitis, and enthesitis. *J Clin Rheumatol* 2010;16:3-6. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e3181c3444c>

<sup>92</sup> Mackie SL, Keat A. Poststreptococcal reactive arthritis: what is it and how do we know? *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:949-954. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh225>

<sup>93</sup> Acute rheumatic fever and post-streptococcal arthritis. In: Laxer RM, Sherry DD, Hashkes PJ. *Pediatric rheumatology in clinical practice*. 2nd ed. London: Springer-Verlag 2016, pp. 217-225. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-13099-6\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-319-13099-6_11)

<sup>94</sup> Simonini G, Taddio A, Cimaz R. No evidence yet to change American Heart Association recommendations for poststreptococcal reactive arthritis: comment on the article by van Bemmel et al. *Arthritis Rheum* 2009;60:3516-3518. <https://doi.org/10.1002/art.24912>

<sup>95</sup> Chun C, Kingsbury DJ. Poststreptococcal reactive arthritis: diagnostic challenges. *Perm J* 2019;23:18.304. <https://doi.org/10.7812/TPP/18.304>

<sup>96</sup> Perl L, Kvint I, Matitiau A, et al. Late cardiac assessment in children diagnosed with post-streptococcal reactive arthritis: a long-term study. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:578-582. <https://doi.org/10.1002/art.38526>

<sup>97</sup> Van Bemmel JM, Delgado V, Holman ER, et al. No increased risk of valvular heart disease in adult poststreptococcal reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:987-993. <https://doi.org/10.1002/art.24401>

<sup>98</sup> Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: Endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2009;119:1541-1551. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.191959>

<sup>99</sup> Robinson JL. Paediatrics: how to manage pharyngitis in an era of increasing antimicrobial resistance. *Drugs in Context* 2021;10:2020-11-6. <https://doi.org/10.7573/dic.2020-11-6> ISSN: 1740-4398

<sup>100</sup> DeMuri GP, Wald ER. The group A streptococcal carrier state reviewed: still an enigma. *J Ped Infect Dis Soc* 2014;3:336-342. <https://doi.org/10.1093/jpids/piu030>

<sup>101</sup> Oliver J, Malliya Wadu E, Piers N, et al. Group A streptococcus pharyngitis and pharyngeal carriage: a meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2018;12:e0006333. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006333>

<sup>102</sup> Martin JM, Green M, Barbadora KA, et al. Group A streptococci among school-aged children: clinical characteristics and the carrier state. *Pediatrics* 2004;114:1212-1219. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0133>

<sup>103</sup> Gupta VK, Sekhar S, Dhanda V, et al. Immune response against M protein-conserved region peptides from prevalent group A Streptococcus in a North Indian population. *J Microbiol Immunol Infect* 2016;49:352-358. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2014.05.008>

<sup>104</sup> Fischetti VA. Vaccine approaches to protect against group A streptococcal pharyngitis. *Microbiol Spectrum* 2019;7:GPP3-0010-2018. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0010-2018>

<sup>105</sup> Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infect Dis* 2012;55:e86-e102. <https://doi.org/10.1093/cid/cis629>

<sup>106</sup> Lennon D, Kerdelmelidis M, Arroll B. Meta-analysis of trials of streptococcal throat treatment programs to prevent rheumatic fever. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:e259-e264. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181a8e12a>

<sup>107</sup> Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2005;5:11. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-5-11>

<sup>108</sup> Logan LK, McAuley JB, Shulman ST. Macrolide treatment failure in streptococcal pharyngitis resulting in acute rheumatic fever. *Pediatrics* 2012;129:e798-802. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1198>

<sup>109</sup> Hashkes PJ, Tauber T, Somekh E, et al.; Pediatric Rheumatology Study Group of Israel. Naproxen as an alternative to aspirin for the treatment of arthritis of rheumatic fever: a randomized trial. *J Pediatr* 2003;143:399-401. [https://doi.org/10.1067/s0022-3476\(03\)00388-3](https://doi.org/10.1067/s0022-3476(03)00388-3)

<sup>110</sup> Anderson Y, Wilson N, Nicholson R, et al. Fulminant mitral regurgitation due to ruptured chordae tendinae in acute rheumatic fever. *J Paediatr Child Health* 2008;44:134-137. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01214.x>

<sup>111</sup> Voss LM, Wilson NJ, Neutze JM, et al. Intravenous immunoglobulin in acute rheumatic fever: a randomized controlled trial. *Circulation* 2001;103:401-406. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.3.401>

<sup>112</sup> Paz JA, Silva CA, Marques-Dias MJ. Randomized double-blind study with prednisone in Sydenham's chorea. *Pediatr Neurol* 2006;34:264-269. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2005.08.028>

<sup>113</sup> Peloso UC, De Souza JC, Botino MA, et al. Penicillin concentrations in sera and tonsils after intramuscular administration of benzathine penicillin G to children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:1075-1078. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000101476.65430.f8>

<sup>114</sup> Spinetto H, Lennon D, Horsburgh M. Rheumatic fever recurrence prevention: a nurse-led programme of 28-day penicillin in an area of high endemicity. *J Paediatr Child Health* 2011;47:228-234. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2010.01942.x>

<sup>115</sup> Armstrong C. AHA guidelines on prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcalpharyngitis. *Am Fam Physician* 2010;81:346-359. <https://www.aafp.org/afp/2010/0201/p346.html>

<sup>116</sup> Manyemba J, Mayosi BM. Intramuscular penicillin is more effective than oral penicillin in secondary prevention of rheumatic fever - a systematic review. *S Afr Med J* 2003;93:212-218.

<sup>117</sup> Gasse B, Baroux N, Rouchon B, et al. Determinants of poor adherence to secondary antibiotic prophylaxis for rheumatic fever recurrence on Lifou, New Caledonia: a retrospective cohort study. *BMC Public Health* 2013;13:131. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13-131>

## Review

# Proteine del surfactante nelle vie aeree e loro nuove possibili applicazioni terapeutiche

## Surfactant proteins in the airways: potential therapeutic applications

Marta Odoni, Ilaria Dalla Verde, Manuela Seminara

Centro Pediatrico dell'Asma e della Tosse, Policlinico San Pietro, Istituti Ospedalieri Bergamaschi, Gruppo Ospedaliero San Donato

### RIASSUNTO

Il surfactante è un complesso lipoproteico, costituito per il 90% da lipidi e per il 10% da proteine (in particolare SP-A, SP-B, SP-C e SP-D). È prodotto principalmente dalle cellule epiteliali alveolari e forma uno strato mobile liquido che ricopre l'epitelio alveolare per facilitare la respirazione riducendo la tensione superficiale a fine espirazione e prevenendo il collasso alveolare; oltre alla funzione di tensioattivo svolge anche un ruolo nel controllo dell'infiammazione e della risposta immunologica ad agenti infettivi. Diversi lavori hanno mostrato la presenza di alcune proteine tensioattive del surfactante anche a livello di altri organi, come le vie aeree superiori e l'orecchio. Sono necessari particolari studi per chiarire le funzioni di queste proteine a livello di tali organi e poterne studiare un possibile utilizzo terapeutico nelle principali patologie di competenza.

**PAROLE CHIAVE:** surfactant, apolipoproteins, airways, mucosa

### SUMMARY

*Pulmonary surfactant is a surface-active lipoprotein complex, mainly composed of phospholipids and essential for reducing surface tension at the air-liquid interface of the lung. About 10% of the surfactant consists of proteins, approximately half of which comprise the apolipoproteins surfactant protein (SP)-A, -B, -C and -D. SP-A and SP-D are hydrophilic proteins. They belong to the group of collectins and play important roles in our innate immune defense system against inhaled microorganisms, in the immunomodulation of our adaptive immune response and in the homeostasis of surfactant phospholipids. Lamellar bodies or phospholipids and surfactant proteins have been detected in non-pulmonary sites including upper respiratory tract, Eustachian tube, middle ear, lacrimal glands, salivary glands, trachea and other organs of the human body. Although numerous studies have focused on the physiological function of surfactant in the lower airways, relatively little is known about its role in the upper respiratory system. Understanding the role of surfactant proteins in diseased and healthy states may help to develop novel therapeutic approaches.*

**KEY WORDS:** surfactant, apolipoproteins, airways, mucosa

### CORRISPONDENZA

Ilaria Dalla Verde

ilaria.dallaverde@gmail.com

**Conflitto di interessi:** gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

**Come citare questo articolo:** Odoni M, Dalla Verde I, Seminara M. Proteine del surfactante nelle vie aeree e loro nuove possibili applicazioni terapeutiche. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(04):17-21. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2021-11>

© 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

Il surfactante è un complesso lipoproteico del rivestimento polmonare, costituito per il 90% da lipidi, principalmente fosfolipidi (80%) e per il 10% da proteine, in particolare da quattro proteine specifiche: SP-A, SP-B, SP-C e SP-D<sup>1</sup>.

È prodotto principalmente dalle cellule epiteliali alveolari di tipo II e forma uno strato liquido mobile che ricopre l'epitelio alveolare per facilitare la respirazione riducendo la tensione superficiale a fine espirazione e prevenendo il collasso alveolare; oltre alla funzione di tensioattivo svolge anche un ruolo nel controllo dell'infiammazione e della risposta immunologica ad agenti infettivi.

La sintesi del surfattante è regolata da differenti fattori che variano nel corso dello sviluppo embrionale e fetale. La sua produzione inizia intorno alla 22<sup>a</sup>-24<sup>a</sup> settimana di età gestazionale, per raggiungere i livelli maggiori al termine della gravidanza; diversi fattori, tra cui ormoni tiroidei, glucocorticoidi, fattori di crescita e citochine possono accelerarne la sintesi. La presenza di suoi componenti nel liquido amniotico è infatti utile per determinare il grado di maturazione polmonare<sup>2</sup>.

La componente lipidica più importante è costituita da un fosfolipide contenente colina: la dipalmitoil-fosfatidil-colina (DPL), molecola capace di ridurre la tensione superficiale ponendosi all'interfaccia aria-acqua a livello alveolare, essendo una molecola anfipatica, con la porzione idrofila rivolta verso l'acqua e la parte idrofoba rivolta verso l'aria. Nelle cellule che producono il surfattante la sintesi delle sostanze lipidiche che lo compongono avviene nel reticolo endoplasmatico liscio. I lipidi sono immagazzinati in corpi multivescicolari che con l'inserimento di ulteriori lipidi si trasformano in corpi lamellari.

Al di sotto dello strato lipidico si rinviene una subfase acquosa che contiene in soluzione, oltre ad altre molecole di DPL, anche proteine e polisaccaridi.

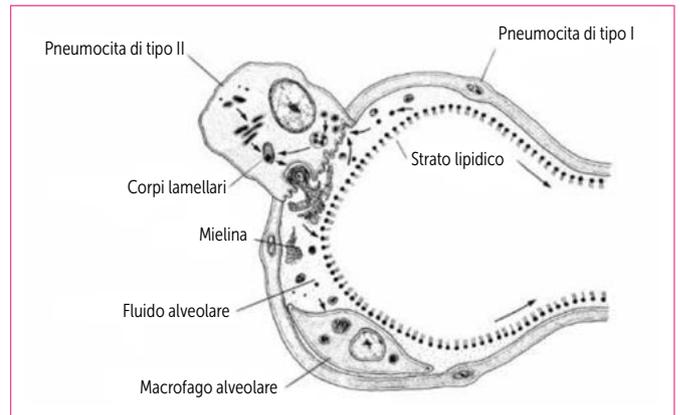
Le proteine del surfattante sono prevalentemente sintetizzate e secrete dalle cellule epiteliali alveolari di tipo II e dalle cellule di Clara delle vie aeree.

Le proteine SP-B e SP-C vengono sintetizzate nel reticolo endoplasmatico degli pneumociti di tipo II, poi trasferite nei corpi lamellari, organelli citoplasmatici caratteristici di queste cellule; al loro interno le proteine vengono integrate ai fosfolipidi formando la struttura pseudomielinica del surfattante; i corpi lamellari maturi si accumulano al polo apicale degli pneumociti di tipo II e secernono tramite esocitosi il surfattante nel lume alveolare; il surfattante si espande formando una sottile pellicola che riveste la cavità alveolare e gli conferisce proprietà tenso-attive (Fig. 1). SP-B e SP-C sono le proteine del surfattante più piccole e idrofobiche, con basso peso molecolare; aumentano le proprietà tensioattive del surfattante e sono pertanto necessarie per una corretta funzione biofisica del polmone.

Le proteine SP-A e SP-D seguono un percorso intracellulare indipendente dai corpi lamellari e si associano agli altri componenti del surfattante nel lume alveolare.

SP-A e SP-D sono le proteine a più alto peso molecolare, solubili e idrofiliche, sono glicoproteine appartenenti alla categoria delle lectine di tipo C, chiamate anche collectine in quanto capaci di legare i carboidrati usando il loro dominio C-terminale.

La SP-A, funzionando come opsonina, e SP-D hanno un ruolo attivo nell'immunità innata del polmone e sono in grado di favorire il legame alle cellule fagocitiche di una grande quantità di patogeni inclusi virus, batteri, lieviti e funghi, determinandone l'eliminazione. La SP-D



**FIGURA 1.** Struttura dell'alveolo. *Structure of the alveoli.*

ha anche un ruolo rilevante nel metabolismo e omeostasi del surfattante<sup>6</sup>.

La proteina SP-A inibisce inoltre la differenziazione delle cellule Th2, riduce i livelli di citochine Th2 e aumenta i livelli di citochine Th1.

La maggior parte dei componenti del surfattante viene riciclata dalle cellule di tipo II attraverso endocitosi o eliminata attraverso l'azione dei macrofagi alveolari.

## LE FUNZIONI DEL SURFATTANTE

Il surfattante svolge principalmente le seguenti funzioni:

- funzione tensioattiva: è la prima funzione a essere stata studiata. L'esistenza di una bassa tensione di superficie alveolare fu postulata già da Von Neergard nel 1929 e confermata sperimentalmente da Radford nel 1954: il surfattante impedisce il collasso degli alveoli più piccoli e l'eccessiva espansione di quelli più grandi<sup>3</sup>. Grazie alla sua azione tensioattiva contrasta la chiusura degli alveoli che si avrebbe con l'espirazione, a causa della diminuzione del raggio alveolare, in accordo con la legge di Laplace ( $P=2 T/r$ ), dove P è la pressione, T è la tensione superficiale e r è il raggio dell'alveolo. Come si vede dalla formula al crescere di P cresce la tendenza dell'alveolo a collabire (Fig. 2). Gli alveoli sono essenzialmente strutture sferiche, assimilabili a delle bolle; per la legge di Laplace avremo che: a) alveoli più piccoli sviluppano una tensione positiva elevata, per cui tendono a svuotarsi negli alveoli più grandi, con conseguente alterazione della stabilità tra alveoli di dimensioni diverse; b) durante l'espirazione la riduzione del diametro tende a farli collassare; il surfattante abbassando la tensione superficiale all'interfaccia aria/acqua evita che questo accada. La variabilità della tensione di superficie conferisce al polmone le sue caratteristiche strutturali, garantendo una riduzione della pressione di apertura degli alveoli, un aumento dei volumi polmonari a parità di pressioni applicate, una stabilizzazione del polmone durante l'espirazione, un aumento della com-



**FIGURA 2.** Legge di Laplace. *Laplace's equation.* According to the Laplace equation, the pressure  $p$  depends on the surface tension  $T$  and the radius of curvature  $r$  (for a sphere) or the main radii of curvature  $r_1$  and  $r_2$  (for a surface with any curvature). The Laplace pressure (curvature pressure) is the differential pressure between the inside and outside of a curved surface. (a) Major pressure in the small sphere. (b) Surfactant reduces surface tension. Pressure in the large sphere is equal to that in the small.

pliance polmonare e la facilitazione del trasporto muco ciliare con l'effetto di favorire lo sviluppo di un muco più idratato e di incrementare il movimento ciliare. Da questo ne deriva una maggiore regolarizzazione del rapporto ventilazione/perfusione, con incremento dell'ossigenazione<sup>3</sup>;

- b. funzione protettiva: lo strato di surfattante preserva gli alveoli dal contatto diretto con agenti infettivi; inoltre la componente proteica idrofila (SP-A e SP-D) può essere considerata parte integrante del sistema immunitario innato, svolgendo ruoli chiave nell'orchestrare il sistema immunitario innato e adattativo per limitare l'infiammazione. Anche Jarstrand ha dimostrato che un gruppo di proteine del surfattante svolge importanti funzioni protettive, essendo veicolo di immunoglobuline (prevalentemente IgG e in parte IgA)<sup>4</sup>.

Da alcuni studi sembra che i batteri che raggiungono gli spazi alveolari vengano inglobati dal surfattante, in modo da favorirne la fagocitosi a opera dei macrofagi all'interno della cellula stessa; questa funzione è detta di opsonizzazione. Ma la funzione difensiva del surfattante si esplica anche tramite il trasporto del secreto mucoso e delle particelle in esso inglobate in direzione della trachea non solo nelle zone ciliate ma anche in quelle non ciliate, più periferiche, dell'albero respiratorio (funzioni rispettivamente di "scivolamento" e di "diffusione")<sup>5</sup>.

A livello della mucosa nasale le proteine tensioattive SP-A e SP-D riconoscono un numero limitato di strutture altamente conservate come i liposaccaridi sulla membrana esterna dei batteri gram negativi e l'acido lipoteicoico presente nei batteri gram positivi; il riconoscimento è mediato da proteine transmembrana (recettori toll-like, TLRs); il legame con TLRs determina l'attivazione di fattori di trascrizione che portano alla sintesi di citochine infiammatorie. I livelli di SP-A possono ad esempio essere utilizzati come biomarcatori di sinusite.

## DIFFUSIONE DELLE PROTEINE DEL SURFACTANTE E POSSIBILI APPLICAZIONI CLINICHE

Originariamente il surfactante e i suoi componenti erano considerati specifici del polmone.

L'osservazione che un rivestimento superficiale ricco di fosfolipidi non sia esclusivo degli alveoli polmonari ha però suggerito che anche altri organi potrebbero esprimere SP<sup>7</sup>.

Goss et al.<sup>8</sup> hanno rilevato mRNA di SP-A2 e SP-A1 nel tessuto polmonare umano adulto; l'mRNA di SP-A2 è stato rilevato anche nella trachea e nei bronchi fetali umani. L'espressione di alcuni geni del surfactante potrebbe quindi essere diversa tra le vie aeree superiori e inferiori e potrebbe essere influenzata dal grado di differenziazione mucociliare dell'epitelio delle vie aeree, che è maggiore nelle vie aeree superiori.

A conferma del fatto che l'espressione proteica varia durante la differenziazione cellulare a epitelio mucociliare, recentemente Kim et al. hanno scoperto che tutti i tipi di mRNA SP sono espressi nel tessuto polmonare umano, ma solo 3 tipi (SP-A2, SP-B, SP-D) sono espressi nelle cellule ciliate dell'epitelio superficiale e negli acini sierosi delle ghiandole sottomucose nella mucosa nasale umana<sup>7</sup>.

A oggi diversi studi hanno dimostrato un'espressione locale delle proteine SP-A e SP-D in altri organi del corpo umano, come il sistema lacrimale e il liquido lacrimale<sup>16</sup>, la tromba di Eustacchio e il rene<sup>17</sup>, varie strutture della pelle<sup>18</sup>, nelle ghiandole parotidiche e sottomandibolari umane<sup>19</sup> e nelle cellule epiteliali di vari tessuti di tutto il corpo<sup>20</sup>. L'espressione di SP è stata inoltre trovata in numerosi tessuti tra cui la mucosa gastrica e intestinale, tessuti mesoteliali (mesentero, peritoneo e pleura), cellule sinoviali, nell'orecchio medio, nelle ghiandole salivari umane e nel tratto urinario.

In particolare, le proteine tensioattive A, B, C e D sono state iso-

late negli acini sierosi delle ghiandole sottomucose e nell'epitelio superficiale in biopsie della mucosa nasale<sup>13</sup>. Nel corso di diversi decenni sono stati identificati componenti delle secrezioni nasali e sempre più peptidi antimicrobici grazie alle tecniche più avanzate di analisi di spettrometria di massa; negli ultimi anni si è manifestato interesse nell'identificazione del muco nasale umano e delle proteine della fase fluida utilizzando la proteomica, in particolare in relazione alla rinosinusite cronica e alla rinite allergica. Questi studi si concentrano sul profilo proteico delle malattie con l'obiettivo di determinare i biomarcatori delle secrezioni nasali. Con il tempo sono state individuate una moltitudine di proteine dalle secrezioni nasali umane, ma nessuno studio è effettivamente riuscito a rilevare (SP)-A, -B, -C, -D e ciò conferma che queste proteine sono assenti a livello delle secrezioni nasali ed esercitano il loro effetto protettivo nei dotti delle ghiandole sottomucose; sono necessari ulteriori studi per chiarire le funzioni delle SP nelle vie secretorie nasali umane, al fine di comprendere le patologie naso-sinusal e sviluppare nuovi potenziali trattamenti terapeutici.

La presenza di surfactante a livello nasale è recentemente oggetto di studio per le sue eventuali implicazioni nella somministrazione di farmaci per via nasale. Il surfactante esogeno potrebbe fungere da tensioattivo aumentando la biodisponibilità del farmaco mediante modifiche biochimiche della membrana cellulare, apertura di giunzioni strette o prevenzione della degradazione enzimatica.

Diversi studi sono già stati in grado di dimostrare che l'applicazione nasale di liposomi e surfactanti sulla mucosa infiammata riduce efficacemente i sintomi della rinite allergica stagionale. Il trattamento sintomatico con uno spray nasale liposomiale porta a un miglioramento significativo dei sintomi allergici, nonché a un miglioramento della qualità della vita dei pazienti<sup>110</sup>; i risultati dell'utilizzo dello spray liposomiale sono comparabili alla terapia farmacologica con antistaminici e spray con glucocorticoidi. Pertanto, rappresentano un nuovo possibile trattamento della rinite e congiuntivite allergica, sia come terapia isolata che combinata ad altri farmaci.

Alcuni studi hanno dimostrato che SP-A è espresso nella mucosa nasale umana e che il suo livello di espressione è correlato alla gravità della rinite allergica; è stata inoltre osservata un' aumentata espressione di SP-A nelle mucose nasali e sinusali di pazienti con sinusite cronica e polipi nasali. Madan et al. hanno confermato che il trattamento con SP-A ha ridotto l'eosinofilia nel sangue, l'infiltrazione polmonare e i livelli di anticorpi specifici in un modello murino di ipersensibilità polmonare indotta da allergeni<sup>14</sup>.

Ren et al. in uno studio di modello murino con rinite allergica ha evidenziato che, in seguito all'esposizione nasale di SP-A esogeno, l'infiammazione nasale si è ridotta, così come l'espressione di IgE specifiche nel siero, e si è corretto lo squilibrio delle cellule Th1/Th2; in base a questo si deduce che SP-A svolge un ruolo protettivo nelle malattie allergiche che colpiscono la mucosa nasale del topo. Inoltre, ha dimostrato che SP-A aumenta le citochine Th1 e sottoregola le citochine Th2 per stabilizzare la risposta immunitaria<sup>15</sup>.

L'uso di una soluzione topica di fosfatidilcolina sembra inoltre portare a un significativo miglioramento della sintomatologia nei casi di rinite

atrofica; come per altre applicazioni, sono necessari ulteriori studi per confermare i risultati ottenuti<sup>1</sup>.

Kofonow et al. hanno inoltre studiato gli effetti sinergici di tensioattivi e antibiotici (mupirocina e gentamicina). L'aggiunta di tensioattivo a una soluzione antibiotica permette l'eradicazione batterica con concentrazioni minori di antibiotico<sup>11</sup>.

Infine, Mackay et al. nel 2016 hanno dimostrato che nei pazienti con asma grave si trovano porzioni frammentarie di SP-D: le proteasi prodotte dai neutrofili e quelle batteriche possono denaturare e frammentare SP-D contribuendo alla sua degradazione e inattivazione; il riscontro di una correlazione tra SP-D nel siero e SP-D nel lavaggio broncoalveolare potrebbe suggerire l'analisi di SP-D nel siero come possibile biomarker di asma grave. Inoltre, SP-D potrebbe essere utilizzato come opzione terapeutica per l'asma resistente al trattamento<sup>12</sup>.

## CONCLUSIONI

Il surfactante è uno dei composti biologici più intensamente studiati e molteplici sono i suoi potenziali campi di applicazione; sono però necessari ulteriori studi per indagare il ruolo delle proteine SP-A e SP-D nel modulare il sistema immunitario innato e adattativo e per approfondire la loro capacità di limitare la cascata infiammatoria. Una maggiore conoscenza della funzione delle proteine del surfactante a livello delle alte vie respiratorie potrebbe garantire nuovi e innovativi approcci terapeutici alle patologie rino-sinusal e dell'orecchio.

## Bibliografia

- 1 Glowania A, Mösges R, Böhm M, et al. Das Surfactant-System – ein neuer Therapieansatz für die Schleimhaut der oberen Atemwege. *Atemwegs und Lungenerkrankheiten* 2011;37(Suppl S):S1-5. <https://doi.org/10.5414/ATX01743>
- 2 Gentili A, De Rose R. Surfactante. In: *Rianimazione in età pediatrica*. Springer-Verlag Italia 2012, pp. 709-710.
- 3 Obladen M. History of surfactant up to 1980. *Biol Neonate* 2005;87:308-316. <https://doi.org/10.1159/000084878>
- 4 Wright JR, Clements JA. Metabolism and turnover of lung surfactant. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:426-444. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/136.2.426>
- 5 Von Seefeld H, Weiss JM et al. The surfactant system of the lung as a functional unit. *Fortschr Med* 1984;102:977-81.
- 6 Watson A, Madsen J, et al. SP-A and SP-D: dual functioning immune molecules with antiviral and immunomodulatory properties. *Front Immunol* 2021;11:622598. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.622598>
- 7 Kim JK, Kim SS et al. Expression and localization of surfactant proteins in human nasal epithelium. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;292:L879-884. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00156.2006>
- 8 Goss KL, Kumar AR et al. SP-A2 gene expression in human fetal lung airways. *Am J Resp Cell Mol Biol* 1998;19:613-21. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.19.4.3155>
- 9 Ghadiri M, Young PM, Traini D. Strategies to enhance drug absorption

- via nasal and pulmonary routes. *Pharmaceutics* 2019;11:113. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030113>
- <sup>10</sup> Böhm M, Avgitidou G, El Hassan E, et al. Liposomes: a new non-pharmacological therapy concept for seasonal-allergic-rhinoconjunctivitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269:495-502. <https://doi.org/10.1007/s00405-011-1696-6>
- <sup>11</sup> Rosen PL, Palmer JN, O'Malley BW Jr, et al. Surfactants in the management of rhinopathologies. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:177-180. <https://doi.org/10.2500/ajra.2013.27.3873>
- <sup>12</sup> Mackay RMA, Grainge CL, Lau LC, et al. Airway surfactant protein D deficiency in adults with severe asthma. *Chest* 2016;149:1165-1172. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.012>
- <sup>13</sup> Gaunsbaek MQ, Kjeidsen AD, Svane-Knudsen V, et al. Surfactant proteins A, B, C and D in the human nasal airway: associated with mucosal glands and ciliated epithelium but absent in fluid phase secretions and mucus. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2014;76:288-301. <https://doi.org/10.1159/000369143>
- <sup>14</sup> Madan T, Kishore U, Singh M, et al. Surfactant Proteins A and D protect mice against pulmonary hypersensitivity induced by *Aspergillus Fumigatus* antigens and allergens. *J Clin Invest* 2001;107:467-475. <https://doi.org/10.1172/JCI10124>
- <sup>15</sup> Rien J, Deng Y, Xiao B, et al. Protective effects of exogenous surfactant protein A in allergic rhinitis: a mouse model. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2013;122:240-246. <https://doi.org/10.1177/000348941312200405>
- <sup>16</sup> Brauer L, Kindler C, Jäger K, et al. Detection of surfactant proteins A and D in human tear fluid and the human lacrimal system. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:3945-3953. <https://doi.org/10.1167/iovs.07-0201>
- <sup>17</sup> Kankavi O. Immunodetection of surfactant proteins in human organ of Corti, Eustachian tube and kidney. *Acta Biochim Pol* 2003;50:1057-1064.
- <sup>18</sup> Mo YK, Kankavi O, Masci PP, et al. Surfactant protein expression in human skin: evidence and implications. *J Invest Dermatol* 2007;127:381-386. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700561>
- <sup>19</sup> Brauer L, Möschter S, Beileke S, et al. Human parotid and submandibular glands express and secrete surfactant proteins A, B, C and D. *Histochem Cell Biol* 2009;132:331-338. <https://doi.org/10.1007/s00418-009-0609-x>
- <sup>20</sup> Madsen J, Kliem A, Tornøe I, et al. Localization of lung surfactant protein D on mucosal surfaces in human tissues. *J Immunol* 2000;164:5866-5870. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.11.5866>

**Commento a cura di Auro della Giustina**

Pediatra libero professionista, Parma

## Letteratura in pillole

### EAACI guideline: preventing the development of food allergy in infants and young children

**S. Halken, A. Muraro, D. de Silva, et al., European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group**

*Pediatr Allergy Immunol 2021;32:843-858. <https://doi.org/10.1111/pai.13496>*

Il recente Documento 2021 <sup>1</sup> dell'*European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) riguardo la prevenzione di allergie alimentari nei neonati e bambini piccoli, contiene interessanti novità rispetto al precedente Documento del 2014 sempre sullo stesso argomento <sup>2</sup>. Partendo dal cruciale tema di un'eventuale integrazione all'allattamento materno (LM) ove esso risultasse insufficiente o assente, ovvero qualora ci si trovi "in attesa della montata latte" (primissimi giorni di vita, quindi), il documento EAACI 2014 raccomandava un'eventuale formula ipoallergenica solo nei neonati ad alto rischio di atopia. In pratica secondo l'EAACI sussistevano prove sufficienti per raccomandare un latte idrolisato, al fine di prevenire un'allergia alle proteine del latte vaccino (APLV), solo appunto nei neonati ad alto rischio e per i primi 4 mesi di vita. Riguardo il tipo di latte ipoallergenico da raccomandare, i numerosi studi al riguardo portavano a conclusioni differenti: secondo alcuni anche le formule parzialmente idrolizzate sembrano poter avere un effetto protettivo, altri, come lo Studio GINI <sup>3</sup>, concludevano che una formula di siero di latte ampiamente idrolizzata era inefficace per la prevenzione, per altri ancora una formula di siero di latte ampiamente idrolizzata si dimostrava efficace, qualche lavoro riportava l'efficacia di una formula ampiamente idrolizzata di caseina, alcuni infine evidenziavano la superiorità degli idrolisati, sia di siero che di caseina, nei confronti dei latti con idrolisi parziale. Non c'erano invece prove efficaci a favore di una qualsiasi azione preventiva dei latti derivati dalla soia. Trascorso il periodo dei 4 mesi, comunque, anche il lattante a rischio poteva passare al normale latte vaccino adattato, al pari di un lattante non a rischio. Nel Documento 2021 della Task Force dell'EAACI viene espressa invece la precisa raccomandazione di evitare un'integrazione con latte vaccino di formula (LVF) nella prima settimana di vita onde prevenire l'insorgere di APLV in tutti i neonati e bambini piccoli e tale raccomandazione viene tuttavia basata su un unico lavoro di Urashima et al. <sup>4</sup>. Andando a leggere lo studio, si evince che i lattanti arruolati erano tutti lattanti a rischio: ci si chiede quindi il perché tale raccomandazione la si debba poi automaticamente estendere ai lattanti sani. Inoltre, c'è da aggiungere che nel lavoro in questione, l'"avoiding" era limitato ai primi 3 giorni di vita: per quale motivo allora estendere la raccomandazione ai primi 7 giorni?

Da sottolineare, tra l'altro, come da un punto di vista strettamente pratico tutto questo incontrerebbe grosse difficoltà. Se infatti da un lato, nell'immediato dopo parto (24-48 ore di vita), quando il neonato si trova ancora in ambiente ospedaliero, in attesa della montata latte, sarebbe auspicabile la sola soluzione glucosata, sappiamo bene come purtroppo il più delle volte l'integrazione sia regolarmente costituita dal "comodo latte adattato di turno" (immagino nessuno in ospedale si sognerebbe mai di dare a un lattante sano un idrolisato); a maggior ragione dalla dimissione ospedaliera al 7 giorno di vita il ricorrere, come da raccomandazione EAACI, in carenza di LM, all'eventuale uso o aggiunta di latti idrolisati sostitutivi incontrerebbe notevoli difficoltà in primis da parte della stessa famiglia sia per i costi che per la scarsa palatabilità dei medesimi e per giunta sarebbe in antitesi con le abituali abitudini prescrittive dei pediatri del territorio. Il tutto, tra l'altro, come abbiamo visto, non supportato da alcuna evidenza scientifica. Queste sono le ragioni per cui, almeno secondo le attuali evidenze scien-

#### CORRISPONDENZA

**Auro della Giustina**

[aurodella@alice.it](mailto:aurodella@alice.it)

**Come citare questo articolo:** EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children? Commento a cura di A. della Giustina Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(04):22-23.

© 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>

tifiche, qualora per vari motivi (insufficiente o assente LM), si debba scegliere un latte per il neonato, la scelta debba sempre ricadere sul LVF. Un aspetto interessante potrebbe a questo punto essere inerente alla sospensione del LVF, qualora dopo i primi giorni di vita il lattante inizi ad assumere esclusivamente il latte della mamma (LMS). Esistono infatti concrete possibilità che il lattante, passato dai primi biberon di LVF a esclusivo LM, alla reintroduzione successiva di LVF possa presentare reazioni anche gravi. Una soluzione potrebbe essere quella di continuare a far assumere giornalmente al bambino piccole quantità di LV: uno studio recente tende appunto a dimostrare come il continuare ad assumere piccole quantità giornaliere di LV (10 ml), durante il proseguimento "naturale" con LMS, almeno per il primo mese di vita, abbia una funzione protettiva sullo sviluppo di una successiva APLV<sup>5</sup>. Altro argomento rilevante del Documento EAACI 2021 risulta essere la raccomandazione di introdurre nell'alimentazione del lattante l'uovo purché espressamente ben cotto al fine appunto di prevenire l'allergia alle proteine dell'uovo (il Documento recita testualmente "introducing well-cooked hen's egg but NOT raw or uncooked to prevent egg allerg"). Vengono citati al riguardo alcuni lavori, sia sull'uovo cotto che sull'uovo crudo o pastorizzato, ma in realtà proprio la lettura degli stessi desta qualche perplessità su come poi l'EAACI sia potuta giungere a formulare la suddetta raccomandazione. Innanzitutto sia lo studio EAT<sup>6</sup>, che lo studio PETIT<sup>7</sup>, nonché il lavoro di Palmer et al.<sup>8</sup>, sono stati tutti condotti su bambini con eczema. Un altro lavoro di Perkin et al.<sup>9</sup>, oltre a essere gravato da un numero molto basso di aderenza al protocollo, ha comunque semplicemente concluso che non ci sono prove a favore di un ruolo preventivo dell'introduzione precoce di alimenti sullo sviluppo di allergia alimentare; stessa conclusione nel lavoro della Bellach et al.<sup>10</sup> che si limita a far notare come non ci siano prove che l'uovo dato tra i 4 e i 6 mesi prevenga la sensibilizzazione o l'allergia (e qui i bambini ricevevano albume in polvere). Infine, un altro lavoro di Palmer<sup>11</sup> riguardante l'assunzione di uovo crudo tra i 4 e i 6 mesi, conclude peraltro che tale assunzione non comporta un aumento del rischio di allergie alle proteine dell'uovo all'età di 1 anno e che l'uovo pastorizzato può essere somministrato tranquillamente al lattante già dai 4-6 mesi di vita. Insomma, al di là di comprensibili e ormai ben radicati principi di cautela, retaggio per lo più del bagaglio culturale di alcune "Scuole di Pensiero", se da un lato le attuali conoscenze scientifiche sembrano ormai concordi sulla possibilità di somministrare l'uovo al lattante sano già dai 4 mesi di vita, non sembrano peraltro esistere al momento solide evidenze scientifiche che l'uovo debba comunque essere somministrato "ben cotto".

## Bibliografia

- 1 Halken S, Muraro A, de Silva D, et al. EAACI guideline: preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32:843-858. <https://doi.org/10.1111/pai.13496>
- 2 Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014;69:590-601. <https://doi.org/10.1111/all.12398>
- 3 von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, et al. The German Infant Nutritional Intervention Study (GINI) for the preventive effect of hydrolyzed infant formulas in infants at high risk for allergic diseases. Design and selected results. *Allergol Select* 2017;1:28-38. <https://doi.org/10.5414/ALX01462E>
- 4 Urashima M, Mezawa H, Okuyama M, et al. Primary prevention of cow's milk sensitization and food allergy by avoiding supplementation with cow's milk formula at birth. *JAMA Pediatr* 2019;173:1137-1145. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.3544>
- 5 Sakihara T, Otsuji K, Arakaki Y, et al. Early discontinuation of cow's milk protein ingestion is associated with the development of cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; Aug 14;S2213-2198(21)00894-1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.07.053>
- 6 Perkin MR, Logan K, Bahnson HT, et al. Efficacy of the Enquiring About Tolerance (EAT) study among infants at high risk of developing food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:1606-1614.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.045>
- 7 Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389:276-286. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31418-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31418-0)
- 8 Palmer DJ, Metcalfe J, Makrides M, et al. Early regular egg exposure in infants with eczema: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:387-392.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.002>
- 9 Perkin MR, Logan K, Tseng A, et al. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med* 2016;374:1733-1743. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1514210>
- 10 Bellach J, Schwarz V, Ahrens B, et al. Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1591-1599.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.045>
- 11 Palmer DJ, Sullivan TR, Gold MS, et al. Randomized controlled trial of early regular egg intake to prevent egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1600-1607.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.052>

**Commento a cura di Carla Mastrorilli**

UOC di Pediatria e Pronto Soccorso Pediatrico, Ospedale Pediatrico Giovanni XXIII - Università di Bari, AOU "Consortoriale Policlinico-Giovanni XXIII", Bari

**Letteratura in pillole****IgE-mediated fish allergy in pediatric age: does canned tuna have a chance for tolerance?****L. Pecoraro, S. Infante, V. Fuentes-Aparicio, et al.***Pediatr Allergy Immunol 2021 Feb 19. <https://doi.org/10.1111/pai.13481>*

La diagnosi di allergia IgE-mediata al pesce si fonda su anamnesi del paziente, prove allergometriche cutanee, quantificazione in vitro degli anticorpi IgE diretti contro specifiche proteine del pesce e test di provocazione orale per il tipo di pesce coinvolto nella reazione allergica, da eseguirsi in ambiente ospedaliero<sup>1</sup>. Il principale allergene identificato è una proteina chiamata "parvalbumina", ubiquitaria in tutte le specie ittiche. Nello specifico, il 90% dei pazienti affetti da allergia IgE-mediata al pesce reagiscono a questa proteina, definita "cross-reattiva" per tali caratteristiche<sup>2,3</sup>. Pertanto, esiste un'importante cross-reattività tra le differenti specie ittiche e sia gli *skin prick test* (SPT) che le IgE specifiche (sIgE) risultano spesso positive per differenti pesci<sup>2,3</sup>. Lo stato dell'arte attuale in merito alla terapia dell'allergia IgE-mediata al pesce è che un paziente affetto da tale tipo di allergia deve ricorrere alla dieta di eliminazione sia della specie di pesce implicata nella reazione allergica che di tutte le altre specie di pesce. Esistono due motivazioni per tale condotta terapeutica: in primo luogo, la possibile cross-reattività tra le differenti specie ittiche; in secondo luogo, la mancanza di facilità di distinzione di alcuni pesci tra loro al momento dell'assunzione. Allo stesso tempo, l'esperienza clinica ha dimostrato che il paziente affetto da allergia IgE-mediata al pesce può tollerare alcune specie di pesce, che possono essere reintrodotte nella dieta di un bambino allergico a uno specifico tipo di pesce, verificandone la tolleranza mediante test di provocazione orale in ambiente ospedaliero<sup>1</sup>. Inoltre, da non sottovalutare la problematica che, in età pediatrica, è comune la diagnosi di allergia al pesce prima del compimento dei 2 anni di vita, spesso in coincidenza con la prima assunzione di una specie ittica nella dieta. In tali casi, è necessaria la rigorosa esclusione del pesce dalla dieta a domicilio, seguendo successivamente uno specifico iter diagnostico, finalizzato alla reintroduzione progressiva nella dieta di alcune specie ittiche, a partire da quelle con maggiore possibilità di tolleranza alimentare. Fino al momento in cui non si attesti la tolleranza a una determinata specie ittica, la sua assunzione deve essere vietata nella dieta<sup>1</sup>. Altresì, è noto che alcuni pesci, come il tonno, sono meno allergenici. La parvalbumina è contenuta principalmente nel muscolo bianco del pesce e ha le caratteristiche di proteina termostabile, non degradabile né dal calore né dalla processazione gastrica. Specie distinte di pesci, come il tonno e il pesce spada, contengono una percentuale maggiore di muscolo rosso; di conseguenza hanno un basso contenuto di parvalbumina rispetto ad altri pesci<sup>3</sup>. Alcuni processi industriali possono indurre cambiamenti nell'allergenicità della proteina parvalbumina. Nello specifico, il processo di inscatolamento, connotato da una cottura del pesce sotto pressione per un tempo pari a circa 7 ore, può comportare un cambiamento conformazionale della parvalbumina, rendendola meno allergenica<sup>3-6</sup>. Sulla scorta di tali considerazioni, recenti studi inerenti l'allergia non IgE-mediata al pesce hanno analizzato la possibilità di un iter terapeutico alternativo all'evitamento di tutte le specie di pesce dalla dieta, dimostrando la tolleranza di alcune specie ittiche non correlate al pesce offendentente, in modo da evitare restrizioni dietetiche non necessarie<sup>7</sup>. Sulla base di queste evidenze, per evitare l'eliminazione di tutte le specie

**CORRISPONDENZA****Carla Mastrorilli**

carla.mastrorilli@icloud.com

**Come citare questo articolo:** IgE-mediated fish allergy in pediatric age: does canned tuna have a chance for tolerance? Commento a cura di C. Mastrorilli. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(04):24-25.

© 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>

ittiche dalla dieta dei bambini affetti da allergia IgE-mediata al pesce, potrebbe essere possibile valutare un test di provocazione orale (TPO) per alcune specie di pesce al fine di confermare tale possibilità di tolleranza.

È stato quindi condotto uno studio retrospettivo osservazionale su tutti i bambini con una diagnosi nota di allergia IgE-mediata al pesce e in dieta di esclusione di tutte le specie di pesce, che hanno svolto una valutazione allergologica pediatrica presso l'Ambulatorio di Allergologia Pediatrica dell'Ospedale Gregorio Marañón, sito a Madrid, Spagna, tra il 1° gennaio 2018 e il 31 ottobre 2019. Lo scopo di tale studio è quello di contribuire alla definizione di un piano sicuro di rivalutazione dei bambini affetti da allergia IgE-mediata al pesce, valutando il tonno in scatola come il primo tipo di pesce introdotto nella dieta di questi pazienti. Nello specifico, i pazienti selezionati sono stati sottoposti a un TPO per tonno in scatola, eseguito come primo step dell'iter diagnostico-terapeutico. Tale TPO è stato eseguito offrendo al bambino il tonno contenuto in una lattina da 90 g in quantità progressivamente crescenti. Nell'ambito dell'iter diagnostico, sono stati eseguiti sia gli SPT-tonno che dosaggio delle sIgE-tonno, ritenendo attendibili i test allergologici eseguiti entro 6 mesi dall'esecuzione del TPO per tonno in scatola. Sono stati selezionati 25 bambini (20 maschi, 5 femmine) con allergia IgE-mediata al pesce. Nel complesso, sono stati eseguiti 26 TPO per tonno in scatola. L'età media al momento del TPO è stata di 75 mesi (range 26-214 mesi). L'80% dei pazienti aveva una comorbidità atopica. Il merluzzo è stato il pesce più comunemente implicato (33%) nella reazione allergica. Gli SPT-tonno sono risultati positivi in 9 casi e negativi in 14 casi. Le sIgE-tonno hanno avuto un riscontro di positività in 15 casi e negatività in 9 casi. 24 pazienti hanno superato il TPO per tonno al primo tentativo. Un paziente ha fallito tale TPO, ma è riuscito a superarlo dopo 697 giorni. Di conseguenza, il 96% del totale di TPO per tonno in scatola è stato superato al primo tentativo. Contestualmente, il 100% dei pazienti è stato in grado di tollerare il tonno in scatola. Nessuna correlazione statisticamente significativa è stata riscontrata tra SPT-tonno e il risultato del TPO per tonno in scatola. Lo stesso è accaduto nel confronto sIgE-tonno e risultato del TPO per tonno in scatola. Inoltre, l'anamnesi relativa al periodo di tempo in cui il paziente era in dieta di esclusione per tonno (più o meno di 2 anni dalla diagnosi di allergia IgE-mediata al pesce) non appare correlata al profilo allergenico (SPT-tonno, sIgE tonno) di quel paziente. L'assenza di significatività statistica tra correlati anamnestici e test diagnostici allergologici appare inoltre in linea con l'analisi dei dati del paziente che ha fallito il TPO per tonno in scatola al primo tentativo e lo ha superato successivamente. La possibile spiegazione di questo fenomeno potrebbe essere spiegata sia dalle peculiarità

della proteina allergenica parvalbumina che dal suo cambiamento conformazionale, che avviene durante il processo di inscatolamento del pesce<sup>3-5</sup>. Di conseguenza, si può ipotizzare che sia l'anamnesi che i test diagnostici eseguiti siano riferiti su un alimento, quale il tonno fresco, con differenti peculiarità rispetto al tonno in scatola. In altre parole, le caratteristiche proprie del tonno e il processo di inscatolamento rendono il tonno in scatola un pesce diverso dal tonno fresco e da altre specie. A ogni modo, questo studio presenta alcune limitazioni. In primo luogo, la ridotta dimensione della coorte di pazienti, a causa della scarsa prevalenza dell'allergia IgE-mediata al pesce. In secondo luogo, è uno studio monocentrico. Inoltre, le informazioni anamnestiche sono segnalate dai genitori dei bambini; di conseguenza, alcuni pazienti potrebbero essere stati classificati erroneamente. In conclusione, i bambini affetti da allergia IgE-mediata al pesce sembrano mostrare un elevato grado di tolleranza per il tonno in scatola. Sia gli SPT-tonno che le sIgE-tonno non sembrano rappresentare un fattore prognostico per l'esito del TPO per tonno in scatola. Poiché gli SPT-tonno e le sIgE-tonno non sembrano correlate alla possibilità che il paziente tolleri il tonno in scatola, il TPO per questo tipo di pesce, sottoposto a processazione, rappresenta l'unica procedura diagnostica per verificarne la tolleranza.

## Bibliografia

- 1 Sharp MF, Lopata AL. Fish allergy: in review. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2014;46:258-271. <https://doi.org/10.1007/s12016-013-8363-1>
- 2 Lim DL, Neo KH, Goh DL, et al. Missing parvalbumin: implications in diagnostic testing for tuna allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:874-875. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.12.1117>
- 3 Kuehn A, Swoboda I, Arumugam K, et al. Fish allergens at a glance: variable allergenicity of parvalbumins, the major fish allergens. *Front Immunol* 2014;5:1-8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00179>
- 4 Turner P, Ng I, Kemp A, et al. Seafood allergy in children: a descriptive study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:494-501. <https://doi.org/10.1016/j.ana.2011.02.001>
- 5 Bernhisel-Broadbent J, Strause D, Sampson HA. Fish hypersensitivity. II. Clinical relevance of altered fish allergenicity caused by various preparation methods. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:622-629. [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(92\)90135-o](https://doi.org/10.1016/0091-6749(92)90135-o)
- 6 Sletten G, Van Do T, Lindvik H, et al. Effects of industrial processing on the immunogenicity of commonly ingested fish species. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;151:223-236. <https://doi.org/10.1159/000242360>
- 7 Infante S, Marco-Martín G, Sánchez-Domínguez M, et al. Food protein-induced enterocolitis syndrome by fish: not necessarily a restricted diet. *Allergy* 2018;73:728-732. <https://doi.org/10.1111/all.13336>

**Commento a cura di Luca Pecoraro**

Dipartimento Materno-Infantile, ASST Mantova, Mantova; Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Verona

**Letteratura in pillole****Mediterranean diet and lung function, sensitization, and asthma at school age: the PARIS cohort****H. Amazouz, C. Roda, N. Beydon et al.***Pediatr Allergy Immunol.* 2021;32:1437-1444

I cambiamenti nello stile di vita, compresa la dieta, avvenuti negli ultimi decenni potrebbero spiegare, con l'esposizione ambientale, il notevole aumento di prevalenza delle malattie allergiche. Tanto che, al momento, l'allergia è considerata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come la più frequente malattia cronica in età pediatrica. L'adozione di uno stile di vita occidentale ha infatti cambiato radicalmente le abitudini alimentari. Infatti, la dieta moderna include più alimenti trasformati, meno frutta e verdura fresche, e cibi più frequentemente importati, che perdono le loro qualità nutrizionali.

Tra i modelli dietetici, la Dieta Mediterranea (DM) è nota per i suoi numerosi benefici per la salute, in quanto caratterizzata da un elevato apporto di frutta e verdura, legumi, frutta a guscio, cereali non raffinati, pesce e olio d'oliva. I principali effetti benefici nella DM comprendono un rapporto equilibrato di acidi grassi essenziali n-6/n-3, fibre, antiossidanti e vitamine E e C. Numerosi studi hanno mostrato che un alto livello di aderenza alla DM nei bambini sembra essere protettivo nei confronti di asma e wheezing e, in particolare, sembra avere un effetto positivo sulla funzionalità polmonare (volume di espirazione forzata nel primo secondo [FEV1] e sulla capacità vitale forzata [FVC]) nei bambini affetti da asma.

Nell'ambito della coorte di nascita PARIS (*Pollution and Asthma Risk: an Infant Study*) è stata studiata l'aderenza alla DM e indagata la relazione con l'allergia in età scolare. Questo studio ha incluso 975 bambini della coorte di nascita francese che hanno partecipato al questionario di frequenza alimentare e al check-up di salute a 8 anni di vita. Dei partecipanti l'8,6% soffriva di asma, il 7,9% di rinite allergica e il 13,7% di eczema. Inoltre, il 36,9% era sensibilizzato ad almeno un allergene, il 32% ad almeno un allergene inalante e il 16,7% ad almeno un allergene alimentare. È stata valutata l'aderenza alla DM con l'indice KIDMED adattato o il *Mediterranean Diet Score* (MDS), mostrando che più della metà dei bambini presentava una moderata aderenza alla DM (55,7%), il 35,6% presentava bassa aderenza e quasi il 9% dei bambini seguiva una dieta ottimale. Uno status familiare socioeconomico elevato, una durata prolungata dell'allattamento al seno e il consumo di cibi biologici a 8 anni erano positivamente correlati a una più alta aderenza alla DM. Rispetto ai bambini con minore aderenza alla DM, quelli con maggiore aderenza avevano indici di funzionalità polmonare più elevati (FEV1 e FVC) e minor rischio di asma in atto e sensibilizzazione atopica. La più alta aderenza alla DM era associata significativamente a livelli di FeNO < 20 ppb utilizzando il MDS, ma non l'indice KIDMED. Nessuna correlazione veniva mostrata con la rinite e/o l'eczema in atto.

Le abitudini alimentari si stabiliscono precocemente nella vita e un questionario a 8 anni è stato ipotizzato possa riflettere la dieta durante l'infanzia. Altri studi che valutavano l'aderenza alla DM e l'outcome allergico in età pediatrica hanno dimostrato risultati simili di scarsa aderenza alla DM nelle popolazioni urbane e una maggior aderenza nei bambini che abitano vicino al mar Mediterraneo (Spagna, Grecia). In realtà secondo vari studi in merito, non è solo

**CORRISPONDENZA****Luca Pecoraro**

lucapecoraro88@gmail.com

**Come citare questo articolo:** Mediterranean diet and lung function, sensitization, and asthma at school age: the PARIS cohort. Commento a cura di L. Pecoraro. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;35(04):26-27.

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

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

l'aderenza ottimale alla dieta che dà benefici per la salute respiratoria e l'allergia, ma anche la più alta aderenza in base alla distribuzione della popolazione in esame.

L'evidenza biologica supporta il potenziale effetto benefico della DM sulla morbilità allergica e respiratoria. La frutta fresca e le verdure sono ricche di vitamina C, E,  $\beta$ -carotene, flavonoidi e composti polifenolici, che hanno azione antiossidante e possono essere utili per l'asma e la funzionalità polmonare. Wood et al. in uno studio di intervento hanno esaminato l'effetto della revoca da una dieta ricca di antiossidanti (in particolare frutta e verdura) e ha riscontrato un aumento nei neutrofili delle vie aeree negli adulti, bloccando così il controllo dell'asma e risultando dannoso per la funzionalità polmonare. I pesci sono ricchi di acidi grassi n-3-polinsaturi e i cereali (in particolare quelli integrali) sono ricchi di vitamina E, acidi fenolici e acido fitico e hanno un effetto protettivo durante l'infanzia nei confronti dell'asma. Un rapporto equilibrato di acidi grassi omega-6/omega-3 pari a 5:1 è risultato essere benefico nei pazienti con asma, mentre un rapporto di 10/1 aveva conseguenze negative. L'aumento dell'assunzione di  $\beta$ -carotene è stato associato a un minor rischio di sensibilizzazione allergica e livelli di IgE nei bambini dalla coorte di nascita MAAS. Gli antiossidanti possono quindi avere un effetto benefico sulla risposta infiammatoria durante l'infanzia e modulare le reazioni immunitarie che svolgono un ruolo nei processi infiammatori cronici come l'asma.

In conclusione, i risultati di questo studio suggeriscono che un'elevata aderenza alla DM ha un effetto protettivo sull'asma, sulla sensibilizzazione atopica e sulla funzionalità polmonare nei bambini francesi in età scolare. Tuttavia, sono necessari studi longitudinali in altre popolazioni per confermare e generalizzare tali dati. Questi risultati supportano l'evidenza che messaggi di salute pubblica che promuovono abitudini alimentari sane in età pediatrica possano essere utili per la salute respiratoria e le allergie.

## Bibliografia

- 1 Zhang Y, Lin J, Fu W, Liu S, Gong C, Dai J. Mediterranean diet during pregnancy and childhood for asthma in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pediatr Pulmonol* 2019;54:949-961. <https://doi.org/10.1002/ppul.24338>
- 2 Altavilla C, Caballero-Pérez P. An update of the KIDMED questionnaire, a Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Health Nutr* 2019;22:2543-2547. <https://doi.org/10.1017/S1368980019001058>
- 3 Wood LG, Garg ML, Powell H, Gibson PG. Lycopene-rich treatments modify noneosinophilic airway inflammation in asthma: proof of concept. *Free Radic Res* 2008;42:94-102. <https://doi.org/10.1080/10715760701767307>
- 4 Patel S, Murray CS, Woodcock A, Simpson A, Custovic A. Dietary antioxidant intake, allergic sensitization and allergic diseases in young children. *Allergy*. 2009;64:1766-1772. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02099.x>

# Nuove Informazioni per gli autori

La **Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica** è un periodico trimestrale, organo ufficiale della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica.

La Rivista pubblica contributi redatti in forma di Editoriali, Review, Articoli originali, Casi clinici e articoli a cura delle Commissioni della SIAIP.

La Redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche.

La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste e al parere conclusivo del Direttore.

Il Direttore del Giornale si riserva inoltre il diritto di richiedere agli Autori la documentazione dei casi e dei protocolli di ricerca, qualora lo ritenga opportuno. Nel caso di provenienza da un Dipartimento Universitario o da un Ospedale il testo dovrà essere controfirmato dal responsabile del Reparto (U.O.O., Clinica Universitaria...).

**Dichiarazione etica:** gli articoli scientifici originali e i casi clinici dovranno essere accompagnati da una dichiarazione firmata dal primo Autore, nella quale si attesti che i contributi sono inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista, e il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca. Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini.

**Contribuito degli Autori:** in fondo all'articolo prima della bibliografia devono essere specificati i contributi individuali degli autori al manoscritto.

**Fonti di finanziamento:** gli autori dovrebbero indicare tutte le fonti di finanziamento ricevute per il manoscritto (ad es. nome completo delle organizzazioni di finanziamento, numeri di sovvenzione).

**Conflitto di interessi:** nella lettera di accompagnamento dell'articolo, gli Autori devono dichiarare se hanno ricevuto finanziamenti o se hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Enti Pubblici o Privati, anche se i loro prodotti non sono citati nel testo. Questa dichiarazione verrà trattata dal Direttore come una informazione riservata e non verrà inoltrata ai revisori. I lavori accettati verranno pubblicati con l'accompagnamento di una dichiarazione ad hoc, allo scopo di rendere nota la fonte e la natura del finanziamento (per scaricare il modulo: <https://www.riaponline.it/informazioni-per-gli-autori-2/>).

Prima di preparare il manoscritto, scaricare il **"template"** (per scaricare il template: <https://www.riaponline.it/informazioni-per-gli-autori-2/>) e utilizzarlo come punto di partenza per il testo. Se l'articolo è stato già preparato, usare "copia – incolla speciale – testo non formattato" per inserire il testo nel "template". Si prega di preparare un manoscritto completo nel "template" di Word e salvarlo in .doc(x).

Caricare tutte le figure in file separati.

Ulteriori istruzioni sono disponibili sul "template" e sono indicate anche di seguito.

## NORME GENERALI

Gli scritti di cui si fa richiesta di pubblicazione vanno indirizzati a: Pacini Editore srl – Segreteria Scientifica, Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica, e-mail: [redazione.riap@pacineditore.it](mailto:redazione.riap@pacineditore.it)

Si prega di utilizzare Microsoft Word™, e preferibilmente, di salvare il file in formato .RTF, .DOC o .DOCX. Qualsiasi altro programma può essere utilizzato, compresi i programmi open source: si prega di salvare sempre i file in formato .RTF, .DOC o .DOCX. Non utilizzare, in nessun caso, programmi di impaginazione grafica (es. Adobe Indesign™). Non formattare il testo in alcun modo (evitare stili, bordi, ombreggiature...); utilizzare solo gli stili di carattere come corsivo, grassetto, sottolineato. Non inviare il testo in PDF.

### Testo

Deve essere fornito in lingua italiana e corredato di:

- titolo del lavoro, in italiano e in inglese;
- nomi degli Autori per esteso e l'Istituto o Ente di appartenenza;
- indirizzo per la corrispondenza dell'autore di riferimento;
- consultare anche le **Categorie di Articoli**.

### Tablelle

Le tablelle, numerate progressivamente con numeri romani e corredate di relativa didascalia, dovranno essere inserite alla fine del dattiloscritto, mentre i richiami alle stesse dovranno essere inserite all'interno del testo per permettere il corretto posizionamento all'interno dell'impaginato.

La tabella dovrebbe integrare il materiale nel testo, piuttosto che ripeterlo. Inserire eventuali note esplicative per le abbreviazioni utilizzate sotto la tabella.

Si prega di verificare il copyright delle tablelle prima di inserirle nell'articolo.

### Figure

Le figure devono essere numerate progressivamente con numeri arabi e corredate di relativa didascalia (inserita alla fine del dattiloscritto); i richiami alle stesse dovranno essere inserite all'interno del testo per permettere il corretto posizionamento nell'impaginato.

Le figure vanno fornite in file digitali separati dal testo e numerate con eventuale indicazione dell'orientamento.

Inviare le immagini preferibilmente in formato .TIFF o .EPS, con risoluzione minima di 300 dpi e formato di 100 x 150 mm. Altri formati possibili: JPEG, PDF, .PPT.

Non verranno accettate immagini inserite in file di .DOC.

Si prega di verificare il copyright delle figure prima di inserirle nell'articolo.

### Bibliografia

Va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del dattiloscritto nell'ordine in cui sono state citate.

Devono essere riportati i primi tre Autori, eventualmente seguiti da et al. Le riviste devono essere citate secondo le abbreviazioni riportate su Pubmed.

Il DOI deve essere sempre inserito ove disponibile (con l'URL).

Esempi di corretta citazione bibliografica per:

Articoli e riviste:

Shapiro AMJ, Lakey JRT, Ryan EA, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000;343:230-238. <https://doi.org/10.1421.234.1>

Libri:

Smith DW. Recognizable patterns of human malformation. Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

Capitoli di libri o atti di Congressi:

Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty. In: Conly J, Dickinson JT, Eds. *Plastic and reconstructive surgery of the face and neck*. New York, NY: Grune and Stratton 1972. p. 84.

### Note

Indicare da asterischi o simboli simili, dovrebbero apparire nella parte inferiore della pagina dedicata. Termini e formule, abbreviazioni e unità di misura matematici devono essere conformi alle norme di cui al *Science* 1954;120:1078. Definire acronimi in prima menzione nel testo. I farmaci vanno indicati con il loro nome chimico, il nome commerciale dovrebbe essere utilizzato solo quando assolutamente indispensabile (capitalizzando la prima lettera del nome del prodotto e indicando il nome della ditta farmaceutica produttrice del farmaco, città e paese). Nel testo e nelle didascalie delle tabelle, gli autori devono utilizzare, nell'ordine esatto, i seguenti simboli: \*, †, ‡, ¶, \*\*, ††, ‡‡ ...

### Ringraziamenti

Indicazioni di grants o borse di studio, vanno citati prima della bibliografia.

## Categorie di Articolo

### Review article

Massimo 6 pagine, compresa bibliografia (circa 30 voci).

Riassunto, in italiano e in inglese, massimo 1500 caratteri spazi compresi. 3-5 parole chiave, in italiano e in inglese.

Testo (escluso voci bibliografiche), 20.000-21.000 caratteri spazi compresi. Per ogni tabella o figura di un quarto di pagina (formato A4) dedurre 1.250 caratteri spazi compresi, per ogni tabella o figura di mezza pagina dedurre

2.500 caratteri spazi compresi, per ogni figura o tabella piena pagina dedurre 5.000 caratteri spazi compresi.

### Articoli Originali

Massimo 4 pagine compresa bibliografia (circa 20 voci).

Riassunto, in italiano e in inglese, massimo 1000 caratteri spazi compresi. Deve essere strutturato in: Introduzione, Materiali e metodi, Risultati, Discussione e Conclusioni.

3-5 parole chiave, in italiano e in inglese.

Testo (escluso voci bibliografiche), 13.000-14.000 caratteri spazi compresi.

Per ogni tabella o figura di un quarto di pagina (formato A4) dedurre 1.250 caratteri spazi compresi, per ogni tabella o figura di mezza pagina dedurre 2.500 caratteri spazi compresi, per ogni figura o tabella piena pagina dedurre 5.000 caratteri spazi compresi.

### Casi clinici

Preferibile 1-2 pagine compresa bibliografia (6 voci).

Riassunto, in italiano e in inglese, massimo 700 caratteri spazi compresi. Deve essere strutturato in: Introduzione, Materiali e metodi, Risultati, Discussione e Conclusioni.

Testo (escluso voci bibliografiche), 7.000-8.000 caratteri spazi compresi.

Per ogni tabella o figura di un quarto di pagina (formato A4) dedurre 1.250 caratteri spazi compresi, per ogni tabella o figura di mezza pagina dedurre 2.500 caratteri spazi compresi.

Eventualmente si può prevedere 3-4 pagine per patologie importanti, 14.000-16.000 caratteri spazi compresi (massimo 15 voci bibliografiche). Tabelle e figure come sopra.

### Pillole di letteratura

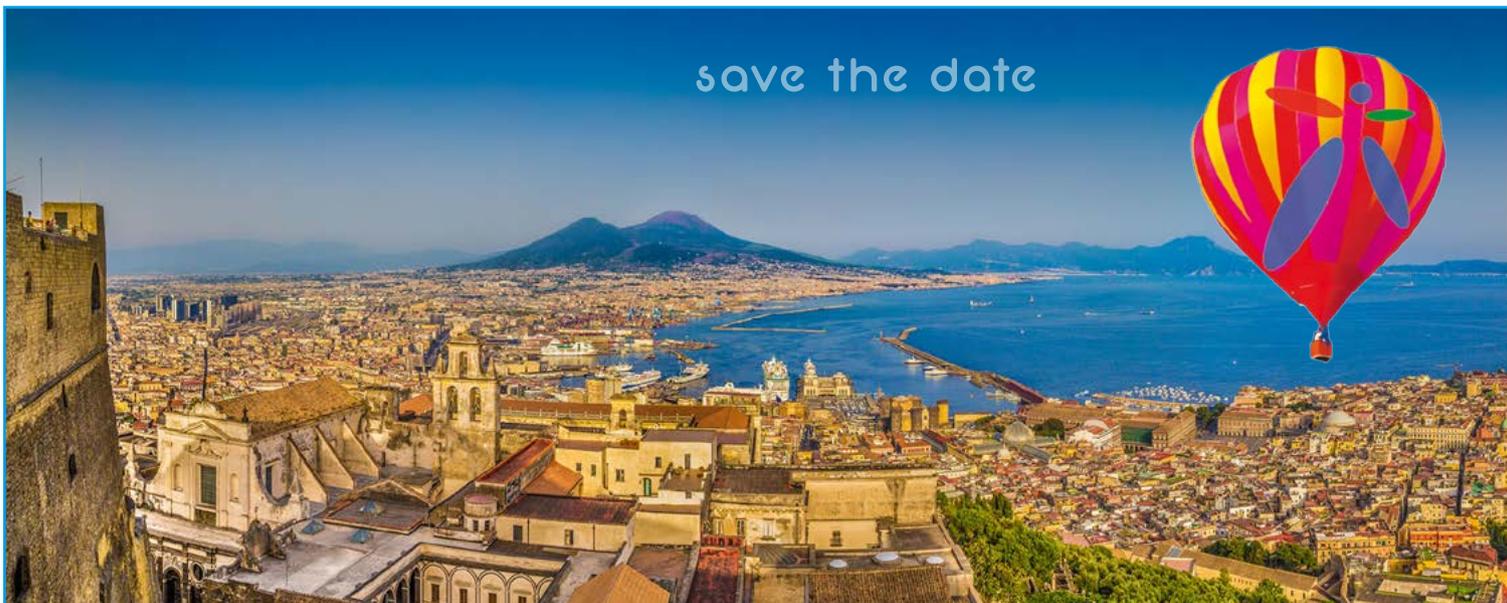
2 pagine compresa bibliografia (5-10 voci).

7.000-8.000 caratteri spazi compresi, non sono previste tabelle o figure. Conflitto di interessi: gli autori del commento non possono essere gli stessi autori dell'articolo commentato.

Le bozze dei lavori saranno inviate per la correzione all'autore di riferimento, salvo diverse istruzioni.

Gli Autori si impegnano a restituire le bozze corrette entro e non oltre 3 giorni dal ricevimento; in difetto i lavori saranno pubblicati dopo revisione fatta dalla Redazione che però declina ogni responsabilità per eventuali inesattezze sia del dattiloscritto che delle indicazioni relative a figure e tabelle.

save the date



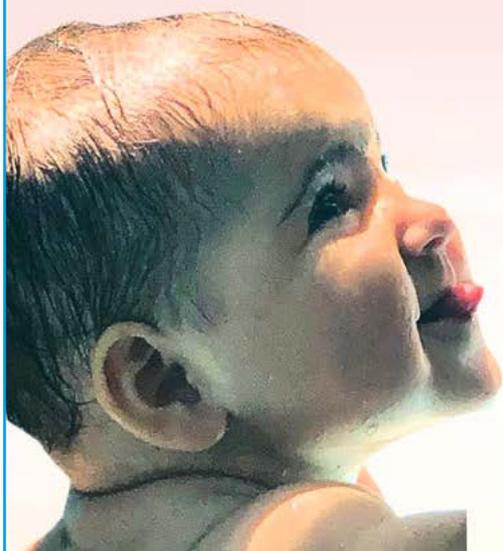
SIAIP

Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

**XXIV CONGRESSO NAZIONALE**

**UN VULCANO  
DI IDEE PER I BAMBINI**

Napoli 7-9 aprile 2022 | HYBRID EDITION



un evento  
organizzato da



**BIOMEDIA**  
La condivisione del sapere