GUIDA PRATICA SULLE ALLERGIE

Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale
SIPPS

SIAIP
Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

EDITEAM
GRUPPO EDITORIALE

GUIDA PRATICA SULLE ALLERGIE

Coordinamento scientifico
a cura di Maria Carmen Verga

EDITEAM
CREDITO EDITORIALE

Copyright © 2015

ISBN 88 - 6135 - 181 - 6
978 - 88 - 6135 - 181 - 3

Via del Curato, 19/11 - 44042 Cento (FE)
Tel. 051.904181/903368 - Fax 051.903368
www.editeam.it - info@editeam.it

Progetto grafico: EDITEAM Gruppo Editoriale

Tutti i diritti sono riservati, nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta, trasmessa o memorizzata in qualsiasi forma e con qualsiasi mezzo senza il permesso scritto dell'Editore.

L'Autore e l'Editore, declinano, dopo attenta e ripetuta correzione delle bozze, ogni responsabilità derivante da eventuali errori, peraltro, sempre possibili.

L'utilizzo in questa pubblicazione di denominazioni generiche, nomi commerciali, marchi registrati, ecc., anche se non specificatamente identificati, non implica che tali denominazioni o marchi siano protetti dalle relative leggi e regolamenti. Responsabilità legale per prodotti: l'Editore non può garantire l'esattezza delle indicazioni sui dosaggi e l'impiego dei prodotti menzionati nella presente opera. Il lettore dovrà di volta in volta verificarne l'esattezza consultando la bibliografia di pertinenza.

AUTORI

Riccardo Asero
Ambulatorio di Allergologia, Clinica San Carlo, Paderno Dugnano (MI).

Salvatore Barberi
Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano.

Roberto Bernardini
UOC Pediatria, Nuovo Ospedale San Giuseppe, Empoli, Area Vasta Centro Toscana.

Carlo Caffarelli
Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Università degli Studi di Parma.

Mauro Calvani
UOC di Pediatria, Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, Roma.

Giuseppina Campana
Dipartimento della Donna, del Bambino, di Chirurgia Generale e Specialistica, Seconda Università degli Studi di Napoli.

Iride Dello Iacono
Unità Operativa di Pediatria ed Allergologia, Ospedale Fatebenefratelli Benevento.

Dora Di Mauro
Scuola di Specializzazione, Università degli Studi di Parma.

Giuseppe Di Mauro
Presidente Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale.

Daniele Ghiglioni
Ambulatorio Allergologia Pediatrica, P.O. Macedonio Melloni, Dipartimento Materno-Infantile, Azienda Ospedaliera Fatebenefratelli e Oftalmico, Milano.

Massimo Landi
Pediatra di Famiglia ASL TO1, Torino.

Gianluigi Marseglia
Direttore Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia.

Alberto Martelli
UOC Pediatria, Ospedale G. Salvini, Garbagnate Milanese.

Vito Leonardo Miniello
Dipartimento di Assistenza Integrata, Scienze e Chirurgia Pediatrica, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro".

Michele Miraglia Del Giudice
Dipartimento della Donna, del Bambino, di Chirurgia Generale e Specialistica, Seconda Università Degli Studi di Napoli.

Giovanni B. Pajno
Professore Associato di Pediatria, UOS Allergologia Pediatrica, Policlinico Universitario "G. Martino", Messina.

Diego Peroni
Dipartimento di Scienze mediche, sezione di Pediatria, Università degli Studi di Ferrara.

Giuseppe Pingitore
Responsabile dell'Ambulatorio di Allergologia dell'Ospedale "G. B. Grassi", Roma.

Giovanni Simeone
Pediatra di famiglia, ASL Brindisi, Mesagne.

Luigi Terracciano
Pediatra di Libera scelta, ASL di Milano.

Salvatore Tripodi
UOC Pediatria, Servizio Allergologia Pediatrica, Ospedale "Sandro Pertini", ASL RM B, Roma.

Maria Carmen Verga
Pediatra di famiglia, ASL Salerno, Vietri sul Mare.

INDICE

Presentazione
(Giuseppe Di Mauro, Roberto Bernardini) IX

Diagnostica allergologica ed allergologia molecolare
(Mauro Calvani, Riccardo Asero) 1

- Introduzione
- La ricerca della sensibilizzazione allergica
- Indicazioni alla ricerca delle sensibilizzazioni allergiche
- Quali allergeni ricercare
- Come eseguire gli SPT
- Come interpretare le risposte dei test allergologici
- La diagnostica molecolare
- Come utilizzare la CRD
- Uso della CRD in allergia respiratoria
- La diagnosi delle allergie alimentari
- La CRD in allergia alimentare
- Il test di provocazione orale
- Atopy Patch Test
- Citologia nasale
- Bibliografia

Terapia e prevenzione in allergologia pediatrica
Farmaci
(Luigi Terracciano, Alberto Martelli) 19

- Adrenalina
- Broncodilatatori a rapida azione
- Broncodilatatori a lunga durata di azione
- Anticolinergici

- Corticosteroidi inalatori
- Corticosteroidi sistemici
- Antileucotrienici
- Antistaminici
- Omalizumab
- Bibliografia

ITS-DOPA (Desensibilizzazione Orale Per Alimenti)
(Giovanni B. Pajno, Salvatore Tripodi, Iride Dello Iacono) 29
- Immunoterapia specifica
- La desensibilizzazione orale per alimenti
- Bibliografia

Asma bronchiale
(Michele Miraglia Del Giudice, Salvatore Barberi, Giuseppina Campana, Diego Peroni) 39
- Diagnosi
- Valutazione della gravità dell'asma
- Valutazione del controllo dell'asma
- Asma in età prescolare
- Terapia
- Asma negli adolescenti
- Bibliografia

Rinocongiuntivite
(Giuseppe Pingitore, Massimo Landi, Daniele Ghiglioni, Gianluigi Marseglia) 55
- Rinite allergica
- Diagnosi
- Le congiuntiviti allergiche
- Congiuntiviti allergiche IgE-mediate
- Congiuntiviti allergiche ad andamento cronico
- Bibliografia

Allergie alimentari
(Iride Dello Iacono, Alberto Martelli, Vito Leonardo Miniello) 67
- I fenotipi delle allergie alimentari
- I fenotipi clinici: le forme IgE e non IgE-mediate
- Anafilassi
- L'allergia alimentare e l'anafilassi a scuola
- Manifestazioni gastrointestinali di AA non IgE-mediate
- Forme miste IgE e non IgE-mediate
- Terapia delle allergie alimentari (AA)
- Dermatite atopica (DA)
- Bibliografia

Allergie ai farmaci
(Roberto Bernardini, Carlo Caffarelli, Dora Di Mauro) 87
- Epidemiologia
- RAF: definizione, classificazione e quadri clinici
- Percorso diagnostico-terapeutico in bambino con ipersensibilità a farmaco
- Premedicazione
- Desensibilizzazione
- Prevenzione/educazione del paziente
- Bibliografia

Linee Guida e documenti in allergologia
(Giovanni Simeone, Luigi Terracciano, Maria Carmen Verga) 99
- Allergie alimentari
- Asma
- Dermatite atopica
- Rinite
- Allergia ai farmaci
- Materiale educazionale
- Altri documenti

PRESENTAZIONE

Negli ultimi decenni le malattie immuno-allergologiche hanno registrato un incremento costante della loro prevalenza, talvolta con brusche accelerazioni; sono caratterizzate da quadri clinici eterogenei ed evolutivi.

Sulla base di questa descrizione generale le allergie potrebbero configurarsi come un'epidemia, per la loro inesorabile progressione soprattutto nelle aree del mondo più industrializzate.

E di fatto, per alcuni aspetti, lo sono: non sono contagiose eppure sembrano inarrestabili; non mettono nella maggioranza dei casi in serio pericolo la sopravvivenza eppure gravano sulla qualità di vita; sono curabili ma talvolta non guaribili nella loro dinamica cronicità.

Non risparmiano alcuna fascia d'età ed incidono pesantemente sui bambini.

Queste osservazioni si traducono in un'inoppugnabile deduzione pratica: per il pediatra le malattie allergiche sono quadri clinici all'ordine del giorno e rappresentano una sfida continua, sia talvolta per la difficoltà nel prevenirle sia per la difficoltà nel realizzare un inquadramento diagnostico sufficientemente esauriente e approfondito, sia naturalmente per la necessità di operare le scelte terapeutiche di volta in volta più indicate ed efficaci.

Le Linee Guida nazionali ed internazionali traducono lo stato dell'arte in valide raccomandazioni, ma nella pratica quotidiana, in cui ogni paziente ha storia, quadro clinico, possibilità ed esigenze peculiari, nel processo di Clinical Decision Making queste raccomandazioni devono integrarsi con l'esperienza del medico, le risorse del Sistema Sanitario, il contesto, i valori e le preferenze individuali.

Questa Guida pratica può vantare due pregi: la sintesi e l'aggiornamento. In altre parole, con un'impostazione schematica e pragmatica, delinea il profilo delle allergie nelle loro espressioni fenotipiche e nelle loro manifestazioni, richiamando nozioni di fisiopatologia, tracciando criteri e percorsi di approccio ragionati ed indicando i più aggiornati schemi di diagnosi e trattamento.

Sono evidenziate le peculiarità delle singole allergopatie non distogliendo mai l'attenzione dal vero fulcro della trattazione: il bambino, con il suo diritto ineludibile di poter crescere in maniera serena, possibilmente senza sacrifici e limitazioni.

Non bisogna, infatti, dimenticare che le allergie non minano solo la salute fisica dell'individuo ma possono comportare, ad esempio, disturbi comportamentali, difficoltà di apprendimento, riduzione delle possibilità di interazione sociale, costi sociali diretti e indiretti, ripercuotendosi sul benessere complessivo di tutta la famiglia.

Questa Guida, quindi, oltre ad essere uno strumento di rapida consultazione per il pediatra, implementando l'appropriatezza degli iter diagnostico-terapeutici si propone di contribuire a razionalizzare la *care* del bambino allergico nel suo insieme, migliorandone la qualità della vita.

Giuseppe Di Mauro
Presidente della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS)

Roberto Bernardini
Presidente della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP)

DIAGNOSTICA ALLERGOLOGICA ED ALLERGOLOGIA MOLECOLARE

Mauro Calvani, Riccardo Asero

INTRODUZIONE

In generale, la diagnosi delle allergie alimentari o respiratorie si basa nella gran parte dei casi sulla raccolta di una **storia clinica** che evidenzi:

1) la comparsa di sintomi compatibili con una manifestazione allergica,
2) la presenza di tali sintomi in relazione ad una data esposizione allergenica e sulla presenza di una **sensibilizzazione allergica IgE-mediata**, mediante gli skin prick test (SPT) o la ricerca delle IgE specifiche, nei confronti dell'allergene sospettato.

Quando i sintomi non sono del tutto compatibili, o non vi è concordanza tra la storia clinica e la sensibilizzazione allergica, la diagnosi richiede l'esecuzione di ulteriori test, quali ad esempio i **test di esposizione** (test di provocazione orale per alimenti o di provocazione nasale o bronchiale).

La sola evidenza di una sensibilizzazione allergica, infatti, non è sufficiente a porre la diagnosi di allergia e nemmeno ad escluderla, in quanto sia gli SPT che la ricerca delle IgE specifiche soffrono di specificità e sensibilità non ottimali e diverse nei vari alimenti o inalanti.

Il progresso nelle conoscenze scientifiche ha permesso negli ultimi anni di individuare le **principali molecole allergeniche** responsabili delle allergie alimentari e respiratorie e sono oggi disponibili alcuni test di laboratorio che dosano la presenza di IgE specifiche verso queste singole proteine allergeniche. Il loro dosaggio si pone come obiettivi principali quelli di incrementare la sensibilità e la specificità diagnostica, ma anche, per le allergie alimentari, quello di cercare una possibile correlazione con la gravità del quadro clinico e, per quelle respiratorie, di selezionare in modo più accurato i bambini da sottoporre alla immunoterapia specifica.

Scopo di questo capitolo è quello di fornire le principali informazioni pratiche per indirizzare alla corretta esecuzione dei test allergologici (in particolare degli SPT) e

interpretazione delle risposte, allo scopo di porre una corretta diagnosi delle allergie alimentari e respiratorie. Non verrà trattata la diagnostica per i farmaci.

LA RICERCA DELLA SENSIBILIZZAZIONE ALLERGICA

La ricerca della sensibilizzazione allergica può essere eseguita mediante gli SPT o mediante la ricerca delle IgE specifiche per l'allergene.

SPT

Sono il test diagnostico più comunemente utilizzato nella diagnostica delle allergie alimentari e respiratorie IgE-mediate. Dovrebbero essere eseguiti come primo approccio diagnostico in quanto costano molto meno dei test sierologici e sono molto affidabili in mani esperte.

Dovrebbero essere eseguiti utilizzando gli estratti allergenici commerciali standardizzati, preferendo quelli per cui sia dimostrata l'efficacia clinica e la presenza degli allergeni maggiori per i più comuni alimenti o inalanti (ad es. ALK Abellò, Lofarma, Stallergenes, ecc.).

Quando questi non siano disponibili o quando si presuma la perdita di allergeni rilevanti a causa delle tecniche di preparazione e/o conservazione dell'estratto (in particolare per la frutta e i vegetali) è possibile eseguire gli SPT con gli alimenti freschi, ovvero i **Prick by Prick (PbP).** Rispetto allo SPT tradizionale per alimenti eseguito con allergeni del commercio, il PbP ha una sensibilità e un valore predittivo negativo maggiore. E' infatti noto che alcuni alimenti come frutta e verdura contengono degli allergeni labili che vengono persi durante l'allestimento degli estratti commerciali o durante la loro conservazione. Il PbP non ha alcuna indicazione nell'allergia agli inalanti.

IgE specifiche

Il primo test commerciale, il RAST, fu introdotto in commercio nel 1972. Da allora molti altri test sono realizzati e, allo scopo di aumentare la sensibilità e la specificità della determinazione, si è cercato di migliorare la qualità dei reagenti allergenici e di minimizzare l'interferenza degli anticorpi non IgE nei confronti delle IgE.

Attualmente i test più usati in commercio, quelli della Thermo Fisher (ex Pharmacia Phadia), Siemens (Healthcare Diagnostics) e Hycor Biomedical (Garden Grove), rispettano le più recenti direttive della World Health Organization sugli standard delle IgE (75/502) e, grazie all'automazione, danno risultati molto precisi e con un ottimo coefficiente di riproducibilità. Essi permettono il dosaggio quantitativo delle IgE specifiche, con un cut-off minimo di 0.1 Kua/l. Tuttavia, per motivi ancora poco conosciuti, questi test non sempre danno risultati sovrapponibili, per cui le risposte ottenute con un test non sono sempre paragonabili a quelle ottenute con un altro test.

Gli SPT o la ricerca delle IgE specifiche vanno eseguiti in tutti i bambini con storia clinica compatibile con una allergia alimentare o respiratoria.

Allergie alimentari

Sono indicati nei bambini con un quadro sospetto per un meccanismo IgE-mediato (orticaria/angioedema, Sindrome Orale Allergica, anafilassi, anafilassi gastrointestinale, anafilassi gastrointestinale a carni di mammiferi, anafilassi da esercizio fisico cibo-dipendente). Possono essere utili talora anche nelle forme miste (dermatite atopica e gastroenteropatia eosinofila) o in quelle non IgE-mediate (food protein induced enterocolitis syndrome, proctocolite allergica), dato che in una certa percentuale di bambini questi quadri clinici possono essere presenti (o con il tempo evolvere in) altre manifestazioni IgE-mediate.

Allergie respiratorie

La ricerca di una sensibilizzazione allergica va eseguita nei bambini con una storia clinica suggestiva di rinite/congiuntivite allergica e/o di asma.

Non c'è alcun limite di età per l'esecuzione degli SPT.
Già a partire dai primi mesi di vita, infatti, è possibile evidenziare la presenza di reazioni cutanee evidenti ed importanti sia per gli allergeni alimentari che per quelli respiratori e per l'istamina. Anche se nei primi 2 anni di vita la reattività cutanea può essere ridotta rispetto alle età successive, l'esecuzione degli SPT insieme al controllo positivo permette di interpretare correttamente l'intensità delle cutipositività.
Che gli SPT non siano attendibili o non sia utile eseguirli nei primi anni di vita sono luoghi comuni assolutamente immotivati.
Nelle allergie alimentari IgE-mediate è possibile dimostrare una sensibilizzazione allergica sin dai primi mesi di vita, così come una sensibilizzazione per un allergene inalante può essere riscontrata nel 20-30% dei bambini di età inferiore ai 2 anni con sintomi respiratori.

Monitoraggio della sensibilizzazione allergica.
I test possono essere ripetuti nel tempo.

- Nelle **allergie alimentari:**
  a) per valutare, ad esempio, se e quando sottoporre il bambino ad un Test di Provocazione Orale (TPO);
  b) per valutare l'acquisizione della tolleranza verso l'alimento.

Nelle **allergie respiratorie**:
a) qualora il quadro clinico cambi, ad esempio, in rapporto alla stagionalità;
b) per verificare la possibile insorgenza di una nuova sensibilizzazione.

QUALI ALLERGENI RICERCARE

Allergie alimentari

Quando la storia clinica fornisce indicazioni specifiche, vanno testati gli alimenti che si sospetta siano responsabili della reazione allergica; quando, invece, non ci sono indizi concreti andrebbero testati i più comuni allergeni in considerazione dell'età e della area geografica.

Sotto i 2 anni è necessario indagare almeno per latte, uovo, pesce, grano, mentre oltre questa età, anche per frutta a guscio, arachidi, pesca e crostacei.

Allergie respiratorie

Gli allergeni da utilizzare devono essere selezionati in base all'età, alla storia clinica nonché all'ambiente e a particolari attività, anche ludiche (sport) del bambino, tenendo anche conto della differente presenza di alcuni allergenici pollinici nelle diverse aree geografiche.

Un pannello standard (con le limitazioni sopra indicate) potrebbe essere composto dagli estratti dei 2 acari maggiori (*Pteronyssinus* e *Farinae*), Blattella, Pelo del Gatto e del Cane, Alternaria, *Cladosporium*, Graminacee mix o *Phleum*, Parietaria officinalis, Artemisia, Ambrosia, Cipresso, Olivo, Platano, Betulla, Nocciolo. In caso di polisensibilizzazione ai pollini è utile eseguire anche la Profilina in modo da valutare una possibile cross reattività.

Quando la storia clinica non è particolarmente indicativa per un particolare allergene, ma comunque suggestiva per una allergia, o quando si volesse eseguire uno screening allergologico di base per un eventuale successivo approfondimento allergologico da parte di uno specialista, potrebbe essere indicata l'esecuzione di un pannello base di allergeni, quali ad es. il recente UniCap rapid della Thermo Fisher, che permette la ricerca di 10 comuni allergeni respiratori. Seppure il test sia semiquantitativo, la negatività tende a escludere che il quadro clinico sia da attribuirsi ad un'allergia.

COME ESEGUIRE GLI SPT

Gli SPT vanno eseguiti su aree di cute sana: pazienti con orticaria o dermatite atopica diffusa non devono essere testati in aree di cute affetta.

E' preferibile ma non indispensabile pulire la cute con alcool prima di eseguire il test (da evitare in caso di secchezza cutanea o eczema).

Si esegue mettendo una goccia dell'estratto allergenico dell'alimento/i sulla faccia volare dell'avambraccio ad una distanza di almeno 5 cm dal polso e 3 cm dalla piega cubitale.

Vi deve essere una distanza minima tra ciascuna goccia di almeno 2 cm.

Oltrepassando la goccia, si punge la cute perpendicolarmente utilizzando una lancetta sterile monouso, preferibilmente metallica o in plastica, con punta da 1 mm. Laddove si utilizzino aghi o lancette con punta più lunga, questi vanno inclinati di 45 gradi per poi sollevare la cute. In entrambi i casi è necessario evitare la fuoriuscita di sangue.

Una sede alternativa di applicazione può essere la schiena: in ambedue i casi la reattività si riduce passando dal terzo prossimale a quello distale.

La lettura dei risultati viene comunemente effettuata a 15 minuti dall'esecuzione del test, tenuto conto che una risposta positiva al test produce un pomfo da 10 a 20 minuti dall'introduzione dell'allergene. Se il test viene lasciato per più di 20 minuti la risposta all'istamina e all'allergene può diminuire o esser persa.

La lettura viene effettuata tenendo conto dei controlli positivo (istamina) e negativo (soluzione glicerosalina).

Il risultato va espresso come diametro medio del pomfo in mm (somma dei due diametri perpendicolari maggiore e minore/2). Gli pseudopodi non vanno inclusi nella misurazione.

Un pomfo di 3 mm di diametro più grande del controllo negativo o con area >7 mm^2 è considerato positivo. Nei lattanti si possono avere pomfi più piccoli.

Un parametro utile è lo Skin Index (SI), rapporto tra il diametro medio del pomfo e il diametro medio dell'istamina, che permetterebbe di valutare la reattività di fondo del singolo paziente.

I metodi semiquantitativi, in cui i risultati vengono espressi da 1+ a 4+ confrontando il diametro del pomfo con quello dell'istamina, rendono meno confrontabili i test e pertanto non sono consigliati.

Più di recente, per le allergie respiratorie è stato proposto di valutare il diametro più lungo e non il diametro medio del pomfo perchè correlerebbe meglio con la superficie del pomfo.

Controindicazioni

L'esecuzione degli SPT è controindicata in caso di:

- non integrità della cute dove si intende eseguirli,
- dermografismo importante,
- recente assunzione di farmaci che possano interferire con la reazione.

Gli antistaminici anti-H1 per via orale hanno un effetto inibitorio che va dai 2 ai 7 giorni.

Gli antistaminici per via nasale non sembrano possedere effetti inibitori, anche se per l'Azelastina viene consigliato un periodo di sospensione di 48 ore.

Gli antistaminici anti-H2 non sembrano possedere un effetto inibitorio significativo: in genere si consiglia di non assumerli il giorno dell'esecuzione del test.

Per quanto riguarda i cortisonici per via generale, sembra che trattamenti per breve periodo (fino a 10 giorni) e ai dosaggi abituali non interferiscano sulla risposta cutanea, mentre per trattamenti più prolungati vi possa essere una possibile interferenza.

I cortisonici applicati localmente possono, invece, interferire in maniera significativa per cui viene consigliato un periodo di interruzione prima dell'esecuzione del test superiore a 7 giorni.

Stesse raccomandazione valgono per gli inibitori della calcineurina applicati localmente.

Nessuna interferenza viene segnalata per il montelukast, così come per i β_2-stimolanti e la teofillina.

Un'importante azione soppressiva viene, invece segnalata per l'Omalizumab per il quale viene consigliato un periodo di sospensione >4 settimane.

Tra i farmaci di uso meno comune in pediatria, si deve ricordare come vi sia un'evidente azione inibitoria da parte degli antidepressivi triciclici che può persistere per più di una settimana e delle fenotiazine; dopamina, clonidina, nifedipina possono ridurre la risposta cutanea, mentre gli ACE inibitori e i β-bloccanti possono incrementarla.

Infine la SCIT (Immunoterapia sottocutanea) si è dimostrata in grado di ridurre la risposta cutanea nei confronti dell'allergene per il quale viene eseguita.

Alcune patologie possono diminuire la reattività cutanea (neoplasie, emodialisi cronica, patologie a carico di nervi periferici).

Rischio di reazione sistemica in corso di SPT per alimenti

I pazienti con storia di asma o di anafilassi hanno un rischio di reazione sistemica minimo, anche se non trascurabile.

Per tale motivo esso deve essere sempre effettuato in un ambiente medico, con pronta disponibilità di personale competente a trattare reazioni allergiche sistemiche ed attrezzature adeguate.

Requisiti minimi consigliati per attrezzature di emergenza disponibili e farmaci:

- disponibilità di ossigeno, 6 L/min con maschera;
- possibilità d'incannulazione endovenosa e liquidi per via endovenosa per infusione rapida in caso di ipotensione;
- pronta disponibilità di adrenalina per iniezione intramuscolare;
- salbutamolo con nebulizzatore o distanziatore.

Questi pazienti, se risultati positivi a SPT, dovrebbero rimanere nel Centro per almeno 20 minuti dopo il completamento del prick test (per un totale di 40 minuti dopo la puntura della cute).

Per la complessità d'interpretazione dei risultati, per il rischio e per la possibile necessità di gestire reazioni anche gravi, tale test deve essere effettuato esclusivamente dallo specialista allergologo o da altri specialisti (pediatra, pneumologo, ecc.) esperti nel settore, meglio se coadiuvati da personale paramedico (infermiere o tecnico) adeguatamente addestrato.

COME INTERPRETARE LE RISPOSTE DEI TEST ALLERGOLOGICI

L'interpretazione dei risultati degli SPT o delle IgE specifiche è complessa e va fatta nel contesto della storia del paziente, dei segni clinici, nonché dell'esposizione all'allergene.

Allergie alimentari

L'evidenza di una sensibilizzazione allergica nei confronti dell'alimento sospettato può supportare la diagnosi di allergia alimentare in presenza di una storia clinica compatibile e/o della positività del Test di Provocazione Orale.

In presenza di una storia clinica suggestiva, la negatività degli SPT e/o delle IgE specifiche deve essere interpretata anche considerando la possibilità di un'allergia alimentare non IgE-mediata.

Allergie respiratorie

L'interpretazione degli SPT per inalanti va fatta nel contesto della storia del paziente, dei segni clinici rilevati all'esame obiettivo o riferiti dal paziente, e della loro accentuazione in coincidenza con la riferita esposizione ambientale all'allergene (ad es. al gatto), oppure prevedibile in base al periodo di impollinazione.

L'evidenza di una sensibilizzazione allergica nei confronti di un inalante in presenza di una storia clinica compatibile rende possibile la diagnosi di allergia respiratoria.

In presenza di una storia clinica suggestiva, la negatività degli SPT può essere integrata dalla ricerca delle IgE specifiche. In presenza di multiple positività per pollini è necessario indagare la possibile sensibilizzazione a panallergeni (ad es. profilina) responsabili di false positività.

LA DIAGNOSTICA MOLECOLARE

Per oltre un secolo gli estratti allergenici hanno rappresentato il caposaldo della diagnosi di allergia. La loro qualità ha raggiunto un livello tale che attualmente la maggior parte degli estratti di fonti allergeniche respiratorie contengono virtualmente tutte le proteine allergeniche e presentano una sensibilità vicina al 100% sia in vivo che in vitro. Per contro, gli estratti di alcuni alimenti possono dare risultati meno brillanti a causa dell'estrema labilità di alcuni allergeni oppure della loro ridotta concentrazione nel materiale di partenza; in questi casi i test in vivo con alimenti freschi rappresentano un'eccellente alternativa diagnostica.

Nonostante questi pregi, gli estratti allergenici (ma anche gli alimenti freschi!) hanno l'ineliminabile difetto di essere per la gran parte miscele di più proteine allergeniche. Questo, oltre ad essere la causa potenziale di una certa variabilità di concentrazione delle singole proteine allergeniche da un lotto all'altro, comporta anche e soprattut-

to il fatto che la positività di un test con estratti (o con un alimento fresco) non ci dice quale proteina presente nella fonte allergenica sia responsabile della sensibilizzazione.

In altre parole, un test negativo con un buon estratto o con un alimento fresco esclude la sensibilizzazione a quella fonte allergenica, mentre un test positivo ci dice che il paziente è sensibilizzato, ma non sappiamo in molti casi a quale allergene.

Questo può costituire un grande problema sia nel campo delle allergie respiratorie che di quelle alimentari.

Per esempio, alcune proteine allergeniche sono presenti in forma omologa in numerose fonti allergeniche distinte e sono quindi ampiamente cross-reagenti. Il paziente che risulta sensibilizzato a numerose fonti allergeniche potrebbe, quindi, essere un vero poliallergico (ovvero presentare una co-sensibilizzazione a fonti allergeniche distinte), oppure un soggetto primariamente sensibilizzato ad un numero ridotto di fonti allergeniche, che, però, co-riconosce allergeni cross-reagenti presenti in fonti allergeniche distinte, oppure entrambe le cose.

Un altro caso in cui la diagnostica basata esclusivamente sull'uso di estratti allergenici può essere insufficiente è quello delle allergie alimentari. Nello stesso alimento possono infatti coesistere allergeni labili e stabili ed è del tutto evidente che la sensibilizzazione agli uni piuttosto che agli altri cambia radicalmente la potenziale severità delle reazioni dei pazienti.

L'avvento delle nanotecnologie e della biologia molecolare ha portato all'identificazione, sequenziazione, caratterizzazione e clonazione di un gran numero di molecole allergeniche e delle loro isoforme. Un buon numero di queste proteine allergeniche è attualmente disponibile per la diagnostica allergologica in vitro. Il presente paragrafo suggerirà alcune strategie mirate ad un impiego vantaggioso di questi nuovi strumenti diagnostici.

COME UTILIZZARE LA CRD

E' possibile ricercare le molecole allergeniche in due modi:

1) singolarmente, con una metodica quantitativa Uniplex della Thermo Fisher;
2) in modo associato, con metodica multiplex, inizialmente creata dalla VBC Genomics, ora acquistata dalla Thermo Fisher, con la quale è possibile dosare le IgE specifiche per 112 molecole allergeniche appartenenti a 43 fonti allergeniche, delle quali 19 corrispondenti ad alimenti. Quest'ultimo dosaggio è meno accurato (metodica semiquantitativa), ma ha il vantaggio di permettere la ricerca di un notevole numero di molecole allergeniche con una quantità minima di siero (20 µl). Tuttavia il fatto di dosare molte molecole non deve tranne in inganno: molte molecole non vuol dire tutte le molecole possibili, per cui la negatività di questo tipo di test non esclude affatto una sensibilizzazione per alcuni alimenti (gli alimenti allergenici sono ben più di 19!).

La diagnostica molecolare, d'altra parte, ha aumentato di molto la complessità nell'interpretazione delle risposte, perché ha aumentato di molto il numero delle

risposte (a un singolo alimento o inalante corrispondono numerose molecole allergeniche) e richiede quindi una particolare competenza.

Per tali motivi, oltre che per il costo, la diagnostica molecolare dovrebbe essere impiegata come una diagnostica di secondo livello, da effettuarsi solo dopo aver eseguito gli SPT e da richiedere solo se si è poi in grado di interpretarne correttamente la risposta.

In generale sembra consigliabile richiedere la ricerca delle singole molecole allergeniche con la metodica Uniplex, più affidabile e precisa, ma in particolari situazioni, nelle quali la storia clinica non appare indirizzare sufficientemente verso la diagnosi eziologica (ad es. nell'anafilassi da sforzo cibo dipendente o nelle polisensibilizzazioni ad inalanti), la ricerca mediante metodica multiplex appare più appropriata. La recente edizione del 2014 dei Practice Parameters sulla Food Allergy conclude che la Component-resolved diagnostic può essere impiegata ma non è raccomandata nell'uso routinario, dato che la sua utilità clinica non è stata ancora ben dimostrata.

USO DELLA CRD IN ALLERGIA RESPIRATORIA

Il fine ultimo della diagnostica delle allergie respiratorie è la prescrizione dell'immunoterapia specifica, l'unico trattamento in grado di modificare la storia naturale della malattia allergica. Questa prevede la somministrazione di dosi crescenti di un estratto allergenico per via sottocutanea o sublinguale. Il fondamento perché sia efficace è che la fonte allergenica somministrata sia quella rilevante per il singolo paziente. Ovviamente, tale scelta non comporta alcun problema nel paziente mono-sensibilizzato che presenta una storia clinica chiara che correla perfettamente con il periodo di esposizione alla fonte allergenica in questione. Le cose diventano invece assai più complesse nel paziente poli-sensibilizzato, un fenomeno che si osserva frequentemente nell'ambito degli inalanti stagionali, ma talora anche degli allergeni perenni (Fig. 1).

Inalanti stagionali

Tra gli allergeni inalanti stagionali i fenomeni di cross-reattività sono piuttosto complessi, e si verificano a diversi livelli:

a) Cross-reattività tra proteine presenti nell'ambito di singole specie polliniche.
b) Cross-reattività tra proteine omologhe presenti in un numero limitato di specie polliniche distinte.
c) Cross-reattività tra proteine filogeneticamente altamente conservate, presenti praticamente in tutte le specie polliniche (i cosiddetti panallergeni).

a) Cross-reattività tra proteine presenti nell'ambito di singole specie polliniche
Semplificano moltissimo il lavoro dell'allergologo mettendogli a disposizione dei marcatori di sensibilizzazione genuina ad una data famiglia pollinica. Il polline di *Phleum pratense* contiene tutte gli allergeni rilevanti delle centinaia di specie di graminacee, quello di *Artemisia vulgaris* può essere utilizzato come rappresen-

tante delle circa 13.000 specie di piante appartenenti alla famiglia delle *Compositae*, quello di *Betula alba* funge da rappresentante della famiglia dei *Fagales* (comprendente betulla, nocciolo, ontano, faggio, quercia e carpino), quello di *Cupressus arizonica* rappresenta tutte le *Cupressaceae* (*Cupressus spp,* oltre a *Cryptomeria japonica* e *Thuja spp*) e il polline di ulivo rappresenta tutte le *Oleaceae* (comprendenti anche frassino e ligustro). Una parziale eccezione a questa regola è quella della specie *Ambrosia* che, pur facendo parte della famiglia delle *Compositae,* presenta un allergene maggiore distinto. Inoltre, gli allergeni maggiori delle diverse specie del gruppo *Ambrosia (A artemisiifolia, A trifida, A maritima)* non sono completamente cross-reagenti, motivo per cui per la diagnosi occorre impiegare il polline della pianta effettivamente presente sul territorio dell'area geografica in questione.

b) Cross-reattività tra proteine omologhe presenti in un numero limitato di specie polliniche distinte

E' quello che si verifica ad esempio tra allergene maggiore del polline di betulla (Bet v 1) e proteine omologhe presenti in un gran numero di alimenti di origine vegetale ma anche tra allergeni del gruppo 11 del polline delle graminacee e l'aller-

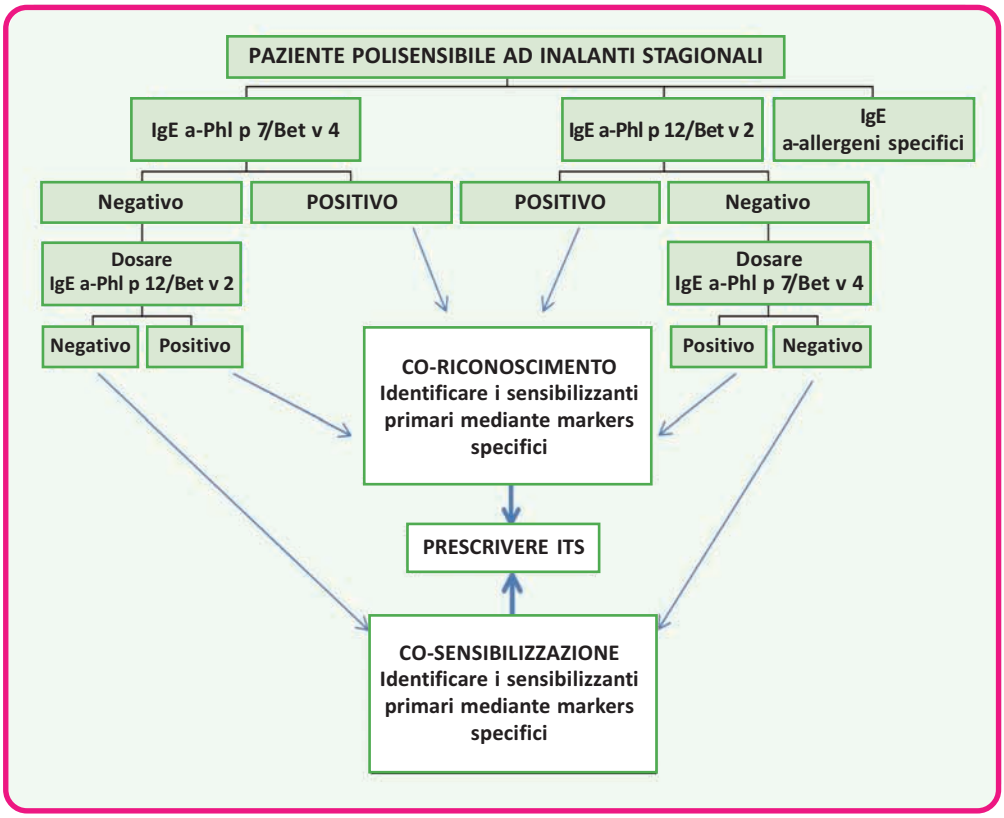

Figura 1: *Uso della CRD nelle Allergie Respiratorie.*

gene maggiore del polline di olivo, o tra polline di graminacee e *Plantago lanceolata*. Esiste inoltre un certo grado di reattività crociata tra allergeni maggiori e minori di *Ambrosia* e *Artemisia* (Amb a 6/Art v 3, Amb a 4/Art v 1, e Amb a 1/Art v 6).

c) Cross-reattivià tra panallergeni

Riguardano essenzialmente due famiglie di allergeni: *Polcalcine* e *Profiline*.

Le prime sono proteine leganti il calcio presenti virtualmente in tutte le specie polliniche. Le due polcalcine attualmente disponibili a scopo diagnostico in vitro (Phl p 7 da Phleum e Bet v 4 da betulla) sono eccellenti marcatori di sensibilizzazione a questo gruppo di proteine nei soggetti che presentano polisensibilizzazione a pollini.

Le profiline sono proteine strutturali del citoscheletro dei vegetali. Attualmente sono disponibili in commercio quattro profiline per la diagnostica in vitro di allergia mediante ISAC microarray: Phl p 12 (la profilina del Phleum), Bet v 2 (da betulla), Mer a 1 (da *Mercurialis annua*), e Hev b 8 (dal latice di gomma naturale, *Hevea brasiliensis*). Le prime due sono disponibili anche per la diagnosi in vitro singleplex mediante ImmunoCAP.

Inalanti perenni

Micofiti

Nei micofiti sono state identificate almeno 2 proteine allergeniche cross-reagenti: enolasi e manganese superossido dismutasi. L'enzima glicolitico enolasi è presente in molti miceti e presenta notevole cross-reattività tra *Cladosporiumherbarum, Alternaria spp, Candida albicans, Aspergillus fumigatus, Penicillum citrinum, Fusarium solani* e *Rhodotorula mucillaginosa*. La manganese superossido dismutasi è stata identificata quale allergene maggiore nell'*Aspergillus fumigatus* e sembra poter cross-reagire con enzimi omologhi presenti in diversi procarioti ed eucarioti, tra cui *Saccharomyces cervisiae*, latice di gomma naturale e persino l'uomo. Disponiamo di marcatori di sensibilizzazione genuina come Alt a 1 per l'Alternaria, Asp f 1 per l'*Aspergillus*, e Cla h 8 per il *Cladosporium*, che ci permetteranno di porre una diagnosi corretta e di prescrivere il trattamento immunoterapico giusto per quel determinato paziente. Disponiamo anche di un marker di sensibilizzazione all'enolasi, Alt a 6 di Alternaria, che ci consentirà di dare una spiegazione alla polisensibilizzazione del paziente.

Acari

Gli acari contengono diversi allergeni cross-reagenti.

Gli allergeni del gruppo 1, le cistein-proteasi Der p 1 e Der f 1, elicitano la sintesi di IgE sia specie specifiche che cross-reattive (con esclusione dell'allergene maggiore della *Blomia tropicalis*, Blo t 1).

Gli allergeni del gruppo 2, Der p 2 e Der f 2 cross-reagiscono con l'allergene di gruppo dell'*Euroglyphus maynei*. La tropomiosina degli acari (Der p 10 e Der f 10) è

un pan-allergene degli invertebrati altamente conservato dal punto di vista filogenetico che cross-reagisce tra crostacei, molluschi, cefalopodi, vermi (es. *Anisakis*) e insetti (es. scarafaggio).

Animali

Le albumine sieriche dei mammiferi (Fel d 2 per il gatto, Can f 3 per il cane, Equ c 3 per il cavallo, ma anche di bovini, suini e roditori) sono largamente cross-reagenti, tanto è vero che pazienti sensibilizzati a questi allergeni possono risultare positivi in vivo e in vitro ad un certo numero di mammiferi.

Anche le lipocaline, allergeni cutanei, salivari e urinari, presenti nei mammiferi, nonostante un livello di omologia di sequenza ridotto, possono talora cross-reagire.

LA DIAGNOSI DELLE ALLERGIE ALIMENTARI

Come detto sopra, la diagnosi delle allergie alimentari si basa nella gran parte dei casi sulla raccolta di una storia clinica e sul dosaggio delle IgE specifiche. Quando la storia clinica è suggestiva e il quadro clinico appare grave (anafilassi) o certamente correlato alla ingestione di un alimento (ad esempio comparsa immediata dopo ingestione di un singolo alimento) e la dieta di eliminazione porta alla regressione del quadro clinico, il riscontro di una sensibilizzazione allergica verso quell'alimento viene ritenuto sufficiente alla diagnosi.

In tutti gli altri casi, dato che la sensibilità e la specificità dei test allergologici non assoluta, è necessario per avere una maggiore certezza diagnostica, ricorrere alla esecuzione di un test di provocazione orale (TPO) nei confronti dell'alimento sospettato.

In questi casi la dieta di eliminazione diagnostica deve essere impostata sulla base della storia clinica e dei risultati dei test allergologici (SPT e/o ricerca delle IgE specifiche) e l'effetto della dieta deve essere valutato attentamente per 2-4 settimane. Se la dieta di eliminazione diagnostica determina una significativa riduzione dei sintomi, deve essere protratta fino all'eventuale esecuzione del test di provocazione orale. Al contrario, se la dieta di eliminazione diagnostica non porta ad una significativa riduzione dei sintomi è improbabile che l'alimento eliminato sia responsabile di un'allergia alimentare.

LA CRD IN ALLERGIA ALIMENTARE

Per rendersi pienamente conto della potenziale utilità della diagnostica molecolare nel campo dell'allergia alimentare occorre tenere sempre presente che: (a) la stragrande maggioranza degli alimenti contiene diversi allergeni; (b) alcuni allergeni sono specifici, mentre altri sono omologhi ad allergeni di fonti diverse e quindi potenzialmente cross-reagenti; (c) gli allergeni presenti in un certo alimento possono presentare caratteristiche chimico-fisiche diverse, il che comporta notevoli

differenze di tipo prognostico e clinico (ad esempio, allergeni gastro/termolabili provocheranno solamente sintomi locali orali e solo se consumati crudi, mentre quelli gastro/termoresistenti sono potenziale causa di sintomi sistemici in quanto raggiungono l'intestino in forma immodificata).

Nel paziente con allergia alimentare gli obiettivi dell'allergologo devono essere: (a) diagnosi (ovvero identificazione della fonte allergenica responsabile della sensibilizzazione e dell'allergene in causa); (b) prevenzione (delle cross-reazioni inattese); (c) evitare di compromettere la qualità di vita del paziente attraverso restrizioni dietetiche immotivate.

Per rendersi conto della **rilevanza delle reazioni crociate in allergia alimentare** basta pensare al fatto che la maggior parte degli allergeni alimentare di origine vegetale appartengono a solo 4 famiglie strutturali, un fatto che suggerisce come le strutture filogeneticamente conservate e le attività biologiche conservate possano avere un ruolo nel promuovere le proprietà allergeniche.

La distribuzione per famiglie della maggior parte degli allergeni alimentari vegetali è illustrata nella figura 2.

Altri possibili impieghi della CRD sono suggeriti da diversi lavori della letteratura per diverse fonti allergeniche.

Ad esempio, nonostante l'**uovo** contenga diverse proteine allergeniche (Ovomucoide, Gal d 1; Ovalbumina Gal d 2; Ovotransferrina Gal d 3; Lisozima, Gal d 4; Alfa-livetina, Gal d 5), è la sensibilizzazione all'ovomucoide che si associa con la persistenza dell'allergia nel bambino, con la reattività all'uovo cotto e con sintomi molto severi, mentre Gal d 5, l'albumina sierica di pollo, parzialmente termolabile, è responsabile di sensibilizzazione per via aerea (Bird-egg syndrome).

Nel caso del **latte** le IgE anti-Caseina (Bos d 8) hanno miglior valore predittivo nell'identificare l'allergia al latte cotto in matrice di grano e il rischio di una patologia persistente.

L'allergia primaria alla **soia**, frequente nel bambino, è identificata mediante le IgE anti-Gly m 5 e Gly m 6, mentre Gly m 4 identifica la reattività crociata con Bet v 1 della betulla.

L'estremamente complessa sensibilizzazione alle proteine del **frumento** viene parzialmente chiarita dal fatto che Tri a 18 (omega-5-gliadina) è un marker predittivo di allergia al frumento nell'infanzia che correla con la severità e persistenza dell'allergia e con la comparsa di asma ed è un marker di anafilassi da sforzo fisico nell'adulto.

Un altro caso in cui la CRD risulta estremamente utile è l'allergia al **latice di gomma naturale**. Ad oggi sono stati descritti circa 50 allergeni nel latice. Il paziente sensibilizzato al latice che risulti mono-reattivo a Hev b 8 (profilina) non necessita di un percorso latex-free o latex-safe in casi di interventi chirurgici data l'assenza di questa proteina nei prodotti finiti di latice. Nella pratica clinica il ruolo principale CRD nella sensibilizzazione al latice è attualmente quello di distinguere tra veri allergici e monosensibili alla profilina.

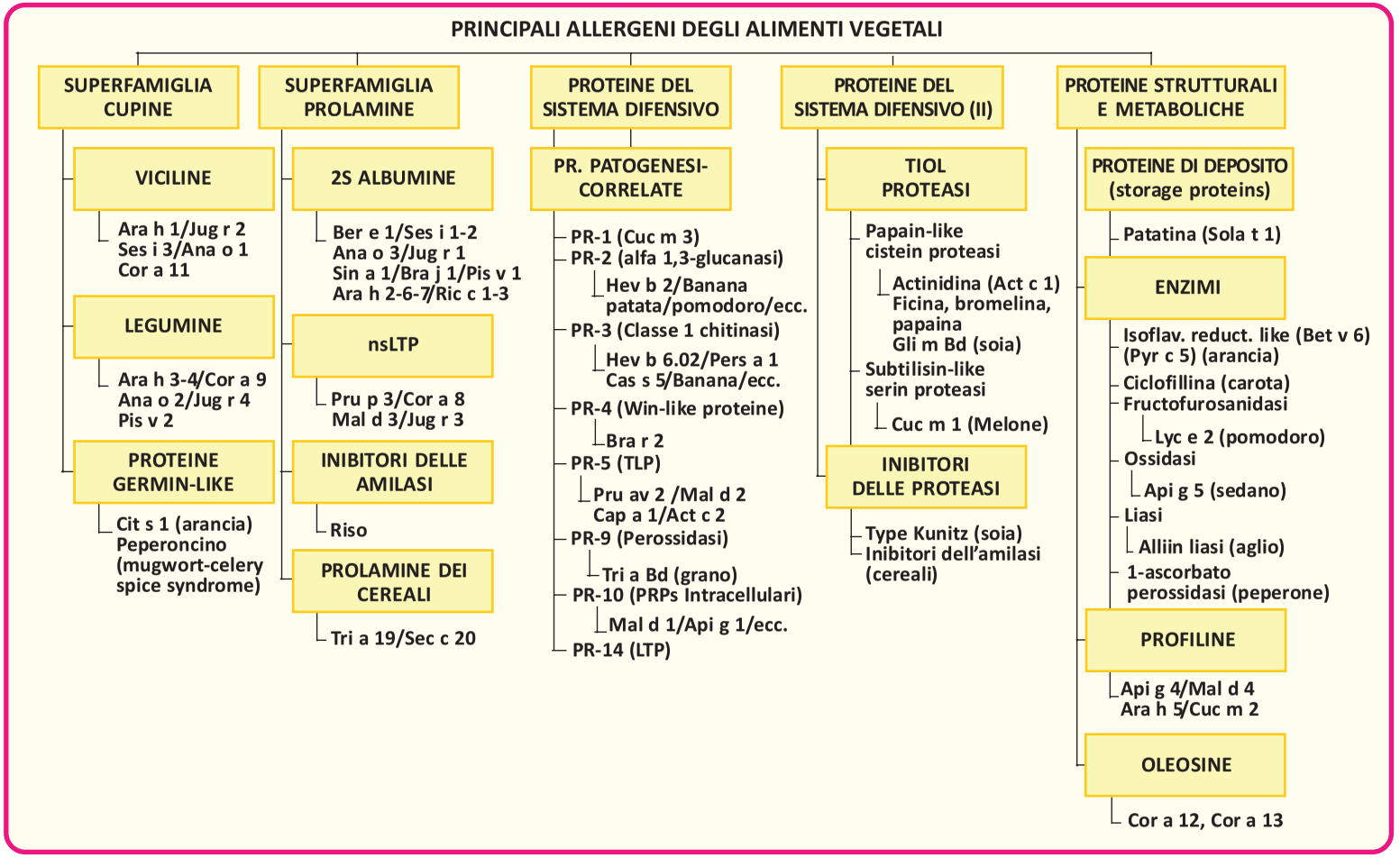

Figura 2: *Da: Asero R. Int Arch Allergy Immunol 2005; 138: 1-11. modificato.*

IL TEST DI PROVOCAZIONE ORALE

Il test di provocazione orale deve essere praticato in un setting allergologico attrezzato in modo che sia possibile una immediata ed idonea terapia della reazione allergica. Qualora vi sia un rischio consistente di reazione allergica grave dovrebbe essere immediatamente disponibile una terapia intensiva. In specie se eseguito in doppio cieco contro placebo, costituisce il gold standard per la diagnosi delle allergie alimentari, sia IgE che non IgE-mediate. Tale test deve inoltre essere impiegato anche per dimostrare lo sviluppo della tolleranza e permettere quindi la reintroduzione degli alimenti tollerati, allo scopo di evitare diete inutili. Quando i sintomi clinici sono soggettivi o ritardati o atipici, quando i genitori o i bambini sospettati di allergia alimentare sono particolarmente ansiosi e in tutti i setting di ricerca è opportuno utilizzare il Test di provocazione orale in doppio cieco contro placebo. Il test in doppio cieco contro placebo negativo deve comunque essere seguito dall'assunzione in aperto dell'alimento nelle dosi di consumo abituale, in modo da confermare la tolleranza orale.

ATOPY PATCH TEST

L'Atopy Patch Test (ATP) è una variante del Patch Test, il test da contatto usato per identificare i principali allergeni da contatto responsabili delle dermatiti croniche eczematose. L'APT è stato proposto come test supplementare da eseguirsi come integrazione diagnostica per evidenziare le reazioni IgE-mediate per alimenti o inalanti **nei pazienti affetti da dermatite atopica**. In seguito la sua efficacia diagnostica è stata ricercata nei pazienti affetti da **allergie alimentari di tipo ritardato e non IgE-mediate, quali l'esofagite eosinofila o la colite allergica, la protein food induced enterocolitis (PFIES).**

Come eseguire l'APT

Per l'identificazione di un'allergia alimentare, si posizionano 2 gr di alimento essiccato diluito con 2 ml di fisiologica in appositi applicatori (ad es. Finn Chamber) che vengono applicati sul dorso del bambino. Esistono degli APT già preconfezionati contenenti alimenti (ad es. Diallertest) L'APT viene rimosso a 48 ore e la lettura avviene a 72 ore. La positività viene quantizzata in lieve (eritema e lieve infiltrazione, +), moderata (eritema più papule, ++), grave (eritema più vescicole, +++).

Accuratezza diagnostica dell'APT

L'efficacia diagnostica dell'APT è stata valutata in diversi studi, con risultati contrastanti.

L'APT ha una specificità maggiore di SPT e IgEs, oscillante tra il 64 e il 91% a seconda degli allergeni, nell'identificare gli inalanti responsabili di riacutizzazioni della

dermatite atopica e potrebbe essere utile come test integrativo per identificare gli alimenti responsabili di riacutizzazioni non immediate o tardive della DA nei bambini di età inferiore a 6 anni. Una recente revisione sistematica con metanalisi degli studi randomizzati e in doppio cieco ha confermato, seppure sulla base di pochi studi, che l'APT presenta una bassa sensibilità diagnostica (intorno al 50%) ma una specificità superiore a quella degli SPT e della ricerca delle IgE specifiche per il latte, l'uovo, la soia e il grano.

Nelle altre forme di allergia ritardata, come l'esofagite eosinofila, nelle quali la negatività degli SPT o delle IgE specifiche non consentono la corretta identificazione del possibile allergene alimentare, il suo impiego è oggetto di studio.

Tuttavia **limitano la diffusione e l'applicabilità dell'APT** la mancanza di standardizzazione, di riproducibilità del test, di consenso circa i reagenti o l'interpretazione dei risultati e soprattutto il fatto che di recente si cerca di ridurre l'approccio dietetico nei bambini con dermatite atopica, per il rischio che con la dieta reazioni tardive possano evolvere in una successiva introduzione dell'alimento allergizzante in ben più pericolose reazioni immediate.

La recente edizione del 2014 dei Practice Parameters sulla Food Allergy conclude che sebbene **non sia raccomandato l'uso routinario dell'APT per la diagnosi dell'allergia alimentare**, il suo impiego si è dimostrato **utile** nell'individuare i possibili alimenti responsabili **nell'esofagite eosinofila,** mentre al contrario **non sembra utile nella PFIES.**

CITOLOGIA NASALE

La citologia nasale è un test diagnostico molto utile che ci consente di rilevare le modificazioni cellulari dovute a stimoli irritativi (chimici o fisici) ed infiammatori.

Il rinocitogramma, pertanto, è in grado di distinguere le diverse forme di rinite allergica e non (il termine vasomotorio è infatti comprensivo di entrambe le forme) orientando verso la terapia più appropriata (farmaci o immunoterapia).

La tecnica è facile da eseguire ed è quindi particolarmente adatta per i bambini.

Come eseguire la citologia nasale

La citologia nasale prevede i seguenti passaggi:

- prelievo (detto anche campionamento); raccolta di cellule superficiali della mucosa nasale con l'ausilio di un tampone sterile (tampone comunemente utilizzato per eseguire un tampone orofaringeo), oppure con una piccola curette (scraping) in materiale plastico monouso (Rhino-probe® o meglio, in quanto prodotto italiano e meno costoso, il Nasal Scraping®). Il prelievo va effettuato in corrispondenza della porzione media del turbinato inferiore, dove c'è un giusto rapporto tra cellule ciliate e mucipare (¼ a favore delle ciliate),

- processazione (che comprende la fissazione e la colorazione); il materiale cellulare viene, fissato mediante asciugatura all'aria e successivamente colorato secondo il metodo di May-Grunwald Giemsa (MGG). Sono anche disponibili sistemi di colorazione rapida (MGG QUICK STAIN - Bio-Optica® - Milano - Italia),
- osservazione microscopica; con un comune microscopio ottico, purché provvisto di obiettivo capace di ingrandire sino a 1000X. Per l'analisi del rinocitogramma si procede con una lettura per campi (non meno di 50), calcolando la percentuale degli elementi cellulari importanti ai fini della diagnosi (eosinofili, mastcellule, neutrofili, batteri, spore, ecc.).

Diagnosi delle rinopatie

Nella rinite allergica (R.A.), dopo stimolazione naturale, o con test di provocazione nasale specifico, si osservano una risposta nasale immediata (*early phase)* ed una tardiva *(late phase)*, caratterizzate da infiltrazione mucosa di cellule immunoflogistiche (eosinofili, mastcellule, neutrofili e linfociti).

In questi ultimi anni, con la citologia nasale, è stato possibile identificare nuove entità nosologiche come la rinite non allergica con eosinofili (NARES), la rinite non allergica con mastociti (NARMA), la rinite non allergica con neutrofili (NARNE), e la rinite non allergica con eosinofili e mastociti (NARESMA).

Bibliografia

- Asero R, Bellotto E, Ghiani A, Aina R, Villalta D, Citterio S. Concomitant sensitization to ragweed and mugwort pollen: who is who in clinical allergy? Ann Allergy Asthma Immunol 2014 Sep; 113 (3): 307.
- Asero R, Weber B, Mistrello G, Amato S, Madonini E, Cromwell O. Giant ragweed specific immunotherapy is not effective in a proportion of patients sensitized to short ragweed: analysis of the allergenic differences between short and giant ragweed. J Allergy Clin Immunol 2005; 116: 8.
- Burks AW, Tang M, Sicherer, Muraro A, Eigenmann PA, Ebisawa M, Fiocchi A, Chiang W, Beyer K, Wood R, Hourihane J, Jones SM, Lack G, Sampson HA. ICON: Food allergy. JACI 2012; 129: 906-20.
- Calvani M, Galli E, Martelli A. Come si dovrebbe fare e valutare il Test di provocazione orale per alimenti. Norme pratiche di comportamento. Rivista Italiana di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2009; 5: 2-16.
- Ferreira F, Hawranek T, Gruber P et al. Allergic cross-reactivity: from gene to the clinic. Allergy 2004; 59: 243-67.
- Gelardi et al. Nasal cytology in children: recent advances. Italian Journal of Pediatrics 2012; 38: 51.
- Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, Durham S, Fokkens W, Gjomarkaj M, Haahtela T, Bom AT, Wöhrl S, Maibach H, Lockey R. The skin prick test - European standards. Clin Transl Allergy 2013 Feb 1; 3 (1): 3.

- Hernández C, Martín-Esteban M, Fiandor A, Pascual C, López Serrano C, Martínez Alzamora F, Díaz Pena JM, Ojeda Casas JA. Analysis of cross-reactivity between sunflower pollen and other pollens of the Compositae family. J Allergy Clin Immunol 1993; 92: 660-7.
- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Cardona V et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: Diagnosis and management of food allergy. Allergy 2014; 69: 1008-1025.
- Sampson H et al. Food allergy: A practice parameter update - 2014. J Allergy Clin Immunol 2014; 134: 1016-25.

TERAPIA E PREVENZIONE IN ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

FARMACI

Luigi Terracciano, Alberto Martelli

Nella cura e nella prevenzione delle malattie allergiche vengono utilizzati numerosi farmaci, efficaci ma anche gravati da possibili effetti collaterali che devono essere ben conosciuti per un utilizzo sicuro.

In questa sezione forniamo dei brevi profili dei principali farmaci utilizzati, rimandando alle sezioni specifiche sulle patologie per quanto riguarda dosaggi e protocolli di utilizzo.

Le informazioni contenute in questo capitolo non esauriscono l'argomento e non sostituiscono l'accurata conoscenza e valutazione degli effetti desiderati ed indesiderati di ciascuna molecola nel singolo paziente.

ADRENALINA

L'adrenalina/epinefrina è la più importante delle catecolamine: è uno stimolante molto potente dei recettori α- e β-adrenergici.

Ha potenti effetti vasopressori, agendo soprattutto sulle arteriole più piccole e sugli sfinteri precapillari, ma anche sulle vene e sulle arterie di grosso calibro. Ha un effetto cardiostimolante agendo soprattutto sui β_1- recettori del miocardio e del sistema di conduzione, mentre sui muscoli lisci ha azioni che dipendono dai recettori adrenergici presenti.

Sulla muscolatura liscia bronchiale ha un effetto di rilasciamento, inducendo una broncodilatazione.

Effetti generali principali

I principali effetti dell'adrenalina sono: aumento della pressione arteriosa sistolica, aumento della frequenza cardiaca e della gittata, broncodilatazione, vasodilata-

zione a livello della muscolatura scheletrica e vasocostrizione cutanea, aumento della glicemia, aumento degli acidi grassi liberi riduzione del tono dell'utero e delle contrazioni uterine durante l'ultimo mese di gravidanza e il travaglio.

Controindicazioni

Pazienti in stato di shock (ad eccezione dello shock anafilattico); patologie cardiache organiche; ipertrofia cardiaca; aritmie cardiache; danno cerebrale organico; arteriosclerosi cerebrale; glaucoma ad angolo chiuso.

Indicazioni

Nella terapia delle malattie allergiche la principale indicazione dell'adrenalina è nella **terapia dello shock anafilattico**, per la quale esistono apposite formulazioni predosate ed autoiniettabili con dosaggi specifici per bambini ed adulti.

BRONCODILATATORI A RAPIDA AZIONE

Salbutamolo e **terbutalina** sono i principali agonisti β-adrenergici ad azione rapida, selettivi β_2-adrenergici. Il **formoterolo** è un farmaco che ha una rapida insorgenza ed anche una lunga durata di azione e sarà trattato nell'apposita sezione. Nell'uso pratico questi 3 farmaci sono quelli di prima linea, per il trattamento delle riacutizzazioni asmatiche.

Salbutamolo e terbutalina sono simili nell'efficacia e possono essere somministrati per aerosol, per via orale e per via parenterale. La somministrazione per via aerosolica determina una rapida insorgenza della broncodilatazione, anche se la dose assorbita è molto dipendente dalle modalità d'inalazione. L'effetto dopo assunzione per via orale è tardivo e di minore intesità.

Effetti indesiderati

- **Tachicardia:** nonostante la selettività spiccata per i β_2-recettori, questi farmaci possono indurre tachicardia in alcuni soggetti. Ciò deve indurre ad un uso cauto negli ipertiroidei e nei cardiopatici.
- **Tremori muscolari:** evidenti soprattutto alle mani, dovuto all'aumento della concentrazione di K nelle cellule muscolari.
- **Ipokaliemia:** dovuta all'accumulo intracellulare di K.
- **Iperglicemia:** nei pazienti diabetici possono dare aumento della glicemia con conseguente chetoacidosi, per la stimolazione dei β_2-recettori epatici che provoca glicogenolisi.

- **Tachifilassi:** è ben dimostrato che l'esposizione prolungata e continua dei β_2-recettori, li espone alla desensibilizzazione o tachifilassi, con una serie di meccanismi ben noti. Ne consegue che questi farmaci sono da utilizzare al bisogno e non come trattamento cronico dell'asma.

Per gli schemi e la posologia di utilizzo nell'attacco acuto di asma si rimanda alla sezione apposita.

BRONCODILATATORI A LUNGA DURATA DI AZIONE

I broncodilatatatori a lunga durata di azione rispondono alla necessità di disporre di farmaci provvisti di attività broncodilatatrice diretta sui recettori β_2 con una durata di azione che consenta il minore numero di somministrazioni quotidiane possibili.

In pediatria utilizziamo il **salmeterolo** (dopo i 4 anni) ed il **formoterolo** (dopo i 6 anni).

Si tratta di composti ad alta affinità per i β_2-recettori caratterizzati da una lipofilia particolarmente elevata, soprattutto il **salmeterolo**.

Il **formoterolo** ha una maggiore idrofilia che probabilmente gli permette di legarsi con maggiore rapidità ai β_2-recettori, spiegando così la più rapida insorgenza della broncodilatazione che lo contraddistingue.

Ambedue i composti mostrano un effetto broncodilatatore maggiore di quello del salbutamolo e una durata di azione simile (superiore alle 12 ore).

Nei nostri adolescenti con asma bronchiale sarà da valutare il **vilanterolo** (dopo i 12 anni), in relazione alla sua monosomministrazione giornaliera. Tale terapia potrebbe garantire una migliore compliance proprio in un'età in cui la terapia di fondo dell'asma viene spesso disattesa.

Gli effetti collaterali, comuni a tutti i β_2-agonisti: tremori e tachicardia, iperglicemia, ipomagnesiemia e ipokaliemia. Quest'ultimo effetto potenzialmente aritmogeno deve essere tenuto ben presente quando si usano in associazione ad altri farmaci che possano dare ipokaliemia. Anche i broncodilatatori a lunga durata di azione danno tachifilassi. Questi farmaci devono essere utilizzati solo in associazione ai corticosteroidi inalatori in quanto il loro uso da soli è associato ad un aumento della mortalità.

ANTICOLINERGICI

Nella genesi della broncostruzione nell'attacco acuto di asma un ruolo spetta anche alla liberazione di acetilcolina: ne consegue che gli anticolinergici possono avere un effetto broncodilatatore ed in varia forma questi composti vengono utilizzati da secoli nella terapia dell'asma. L'unico anticolinergico di uso diffuso nella pratica pediatrica è **l'ipratropio bromuro** che viene utilizzato per via aerosolica. Si lega ai recettori muscarinici M1 e M3, molto poco a quelli M2.

La somministrazione per via aerosolica non è accompagnata da effetti collaterali nella grandissima parte dei casi. In particolare non induce tachicardia o ritenzione urinaria, alterazioni della motilità ciliare o della secrezione mucosa bronchiale, disturbi della visione.

Dopo una dose per aerosol l'effetto broncodilatatore inizia in 20 minuti, raggiunge un picco in 60-90 minuti e si esaurisce in 4-6 ore.

CORTICOSTEROIDI INALATORI

I corticosteroidi inalatori (CSI) sono ad oggi il trattamento farmacologico più efficace per il controllo dell'asma e della rinite allergica e il loro uso è raccomandato de tutte le Linee Guida in tutti i livelli di asma persistente e nella maggior parte dei casi di rinite.

Essi sono in grado di ridurre la mortalità per asma, prevenire le riacutizzazioni, ridurre il numero delle esacerbazioni e l'uso di farmaci al bisogno, migliorare la funzionalità polmonare, ridurre l'infiammazione bronchiale, ridurre la flogosi nasale e congiuntivale.

Questi effetti sono indipendenti dal tipo di molecola utilizzata (a dosaggi equivalenti), età del paziente, condizione atopica, modalità di inalazione, durata del trattamento.

I CSI attualmente più utilizzati sono: **beclometasone dipropionato, fluticasone propionato, flunisolide, budesonide.**

Effetto terapeutico

E' dovuto all'azione svolta sul processo infiammatorio e sull'attivazione cellulare nelle mucose.

In generale essi hanno un effetto vasocostrittore con riduzione dell'iperperfusione tissutale, riducono il numero di eosinofili negli organi bersaglio e la produzione di citochine infiammatorie.

Gli effetti antinfiammatori sono dovuti sia a meccanismi genomici, che si svolgono a livello nucleare e richiedono ore per manifestarsi che a meccanismi non genomici che invece avvengono a livello della membrana cellulare e si verificano in secondi.

Farmacocinetica

Solo una piccola percentuale di steroide (10-40%) si deposita a livello mucosale e la restante parte viene ingerita. La quota ingerita viene assorbita a livello gastrointestinale e poi veicolata al fegato, dove viene inattivata al primo passaggio epatico. La quota di farmaco inattivato dal fegato varia da molecola a molecola e soltanto la frazione residua, assorbita nel circolo sistemico provoca effetti collaterali sistemici.

Per la valutazione della potenza dei diversi steroidi inalatori si fa riferimento al beclometasone dipropionato e sono disponibili apposite tabelle per il confronto e la conversione (Figg. 1-3) (le figure sono tratte, previa autorizzazione, da "Iniziativa globale per l'asma [GINA] Slide set didattico Maggio 2015").

Basse, medie e alte dosi di corticosteroidi inalatori
Adulti e adolescenti (≥12 anni)

Corticosteroidi inalatori	Dose giornaliera totale (mcg)		
	Bassa	Media	Alta
Beclometasone dipropionato (CFC)	200–500	>500–1000	>1000
Beclometasone dipropionato (HFA)	100–200	>200–400	>400
Budesonide (DPI)	200–400	>400–800	>800
Ciclesonide (HFA)	80–160	>160–320	>320
Fluticasone propionato (DPI or HFA)	100–250	>250–500	>500
Mometasone furoato	110–220	>220–440	>440
Triamcinolone acetonide	400–1000	>1000–2000	>2000

- Non è una tabella di equivalenza, ma una comparazione clinica stimata
- La maggior parte dei benefici clinici da ICS è evidenziabile a basse dosi
- Le alte dosi sono arbitrarie, ma nella maggior parte di ICS l'uso prolungato è associato ad un aumento del rischio di effetti avversi sistemici

GINA 2015, Box 3-6 (1/2) © Global Initiative for Asthma

Figura 1

Basse, medie e alte dosi di corticosteroidi inalatori
Bambini 6–11 anni

Corticosteroidi inalatori	Dose giornaliera totale (mcg)		
	Bassa	Media	Alta
Beclometasone dipropionato (CFC)	100–200	>200–400	>400
Beclometasone dipropionato (HFA)	50–100	>100–200	>200
Budesonide (DPI)	100–200	>200–400	>400
Budesonide (nebules)	250–500	>500–1000	>1000
Ciclesonide (HFA)	80	>80–160	>160
Fluticasone propionato (DPI)	100–200	>200–400	>400
Fluticasone propionato (HFA)	100–200	>200–500	>500
Mometasone furoato	110	≥220–<440	≥440
Triamcinolone acetonide	400–800	>800–1200	>1200

- Non è una tabella di equivalenza, ma una comparazione clinica stimata
- La maggior parte dei benefici clinici da ICS è evidenziabile a basse dosi
- Le alte dosi sono arbitrarie, ma nella maggior parte di ICS l'uso prolungato è associato ad un aumento del rischio di effetti avversi sistemici

GINA 2015, Box 3-6 (2/2) © Global Initiative for Asthma

Figura 2

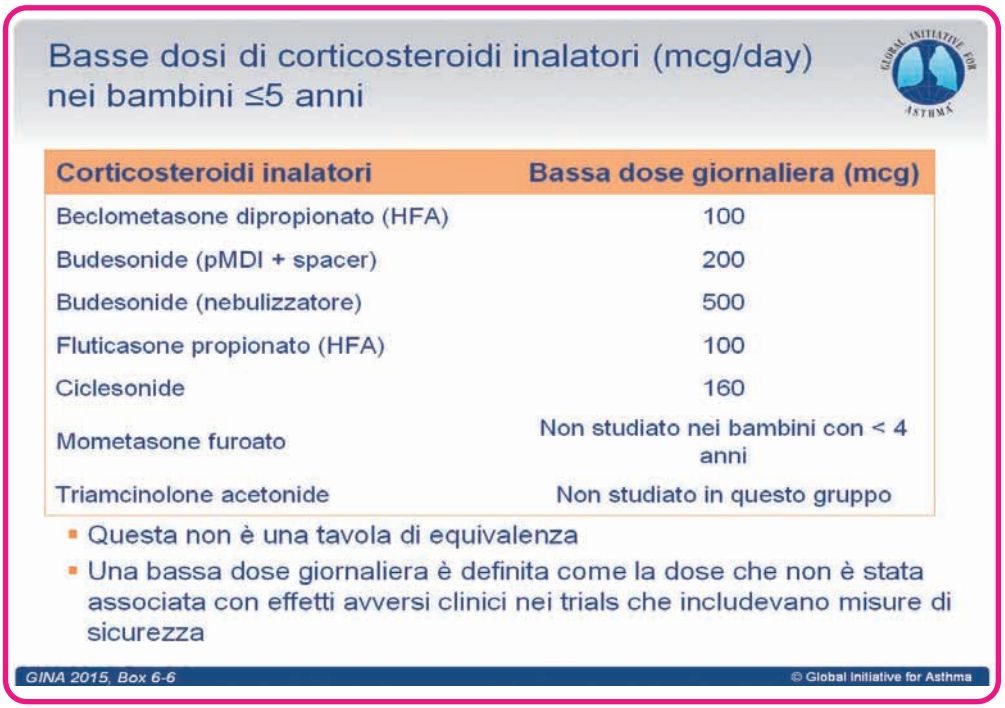

Figura 3

Effetti collaterali

I corticosteroidi inalatori possono avere effetti collaterali sia locali che sistemici.

Effetti collaterali locali: faringite, epistassi, disfonia, tosse, broncospasmo, candidosi oro-faringo-esofagea.

Effetti collaterali sistemici: crisi surrenalica (soppressione), riduzione della velocità di crescita, diminuita lunghezza arto inferiore, riduzione densità ossea, fratture ossee, osteoporosi, strie cutanee, cataratta, glaucoma.

In particolare nell'asma l'uso di corticosteroidi inalatori a dosaggi superiori a 400 mcg di BDP o equivalenti di altre molecole (vedi sezione sull'asma per il dosaggio) è stato associato ad effetti sistemici quali ritardo di crescita o riduzione della massa ossea, mentre l'uso di dosaggi alti (>800 mcg BDP o equivalenti) per lunghi periodi è stato associato al rischio di soppressione surrenalica con manifestazioni cliniche in occasione di malattie intercorrenti severe o interventi chirurgici.

Si raccomanda quindi di monitorare la crescita staturale e ponderale nei pazienti in trattamento cronico e di utilizzare la minor dose possibile. Per i pazienti in trattamento con dosaggi alti si raccomanda che siano seguiti presso un Centro specialistico per l'asma pediatrico.

Nonostante questi effetti collaterali l'utilizzo di steroidi inalatori è vantaggioso per il paziente in quanto, oltre agli effetti benefici sulla malattia già detti, riduce la necessità di cicli multipli di steroidi orali, gravati da effetti collaterali più severi.

CORTICOSTEROIDI SISTEMICI

Gli steroidi orali sono utilizzati da molti anni nella terapia dell'asma. I più utilizzati attualmente sono il **prednisone**, il **betametasone** e il **desametasone**.

I meccanismi di azione sono gli stessi degli steroidi inalatori, mediati da meccanismi genomici e quindi con un certo ritardo di insorgenza (2-3 ore almeno), e non genomici. I principali effetti antinfiammatori sono legati ad un aumento dell'apoptosi degli eosinofili, ad una riduzione delle citochine pro-infiammatorie, ad una diminuzione nel numero di macrofagi, mastociti e cellule dendritiche, alla riduzione della produzione di muco, alla riduzione della permeabilità capillare e delle citochine epiteliali.

Effetti collaterali

Decisamente maggiori di quelli degli steroidi inalatori e possono essere severi per assunzione di dosaggi elevati e/o per tempi prolungati.

I principali effetti collaterali sono: anemia, neutropenia, tachicardia, iperglicemia, insulino-resistenza, diabete, irsutismo, aspetto cushingoide, ritardo della crescita, acne, depressione, cefalea, bruciore congiuntivale, glaucoma, cataratta sottocapsulare posteriore, ipertensione, dolore epigastrico, gastrite, esofagite, vomito, gastroenterite, dolore retrosternale, febbre, malessere generale.

In pratica qualsiasi organo o apparato risente della somministrazione di steroidi per via sistemica.

Si tratta quindi di una terapia assolutamente efficace e spesso indispensabile, che deve però sempre essere eseguita con attenzione attenendosi scupolosamente ai dosaggi ed ai tempi suggeriti dalle Linee Guida per ottimizzare l'effetto riducendo al minimo gli effetti collaterali.

Il dosaggio utilizzato in età pediatrica per il prednisone orale è di 1-2 mg/kg/die (massimo 50 mg), di solito per un periodo di tempo non superiore ai 5 giorni (nell'attacco acuto di asma). Per gli altri steroidi esistono delle tabelle di conversione in base alla potenza equivalente.

La via orale è da preferirsi in quanto di pari efficacia e rapidità di azione e meno invasiva.

ANTILEUCOTRIENICI

Gli antagonisti recettoriali dei leucotrieni sono una classe di farmaci introdotti più recentemente nella terapia dell'asma in età pediatrica.

Meccanismo d'azione

Si esplica mediante un meccanismo di inibizione recettoriale dei cisteinil-leucotrieni, prodotti da eosinofili, basofili, mastcellule, macrofagi e monociti a livello delle

vie aeree, che sono implicati in diversi aspetti della patogenesi dell'asma stesso: sono potenti broncocostrittori e possono determinare uno stato di iperreattività bronchiale dovuto a un aumento della permeabilità vascolare. Gli antileucotrienici hanno una azione antinfiammatoria complementare a quella degli steroidi inalatori, con il vantaggio della possibilità di somministrare un'unica dose orale giornaliera, con una buona compliance, di avere un'ottima efficacia nella prevenzione della broncostruzione indotta dall'esercizio fisico e di possedere una discreta efficacia preventiva sulle esacerbazioni di asma indotte da virus.

Il **Montelukast** è il principale antileucotrienico utilizzato in età pediatrica e l'unico utilizzabile in Italia sotto i 12 anni di vita.

Il farmaco viene somministrato per via orale con un buon assorbimento e picco di concentrazione, nel bambino, 2 ore dopo la somministrazione.

Effetti collaterali

Dolori addominali, mal di testa, sete, diarrea, eccessiva attività motoria, asma, infiammazioni della pelle ed eruzioni cutanee. Con minore frequenza sono stati osservati: infiammazione delle vie respiratorie superiori; reazioni allergiche con gonfiore del viso, delle labbra, della lingua e/o della faringe che possono causare difficoltà di respirazione o di deglutizione, orticaria, eruzione cutanea e prurito cutaneo; sogni anomali e allucinazioni, irritabilità, irrequietezza con comportamento aggressivo o comportamento di rifiuto, agitazione, tremori, ansia, depressione, disorientamento, disturbo dell'attenzione, compromissione della memoria, idee e azioni suicide, sonnambulismo, insonnia; sonnolenza, vertigini, formicolio/intorpidimento.

ANTISTAMINICI

Gli antistaminici sono un gruppo di farmaci antagonisti dell'istamina a livello dei recettori H1, H2, H3. Essi agiscono con meccanismo competitivo inibendo a livello recettoriale l'azione dell'istamina.

Gli antistaminici in uso fino agli anni 80, comunemente detti **di prima generazione** (prometazina, difenidramina e clorfeniramina) avevano effetti collaterali di tipo sistemico, legati principalmente alla mancanza di selettività per i recettori α-adrenergici e/o sui recettori 5-HT ed ai conseguenti effetti sul sistema nervoso centrale, in primo luogo la sonnolenza. Attualmente sono utilizzati soprattutto in ambito ospedaliero in formulazione iniettiva.

Dagli anni 80 sono stati sintetizzati **ketotifene, oxatomide** e composti poi denominati di seconda generazione (**loratadina, desloratadina, cetirizina, levocetirizina, rupatadina, bilastina, ebastina, fexofenadina**).

Questi farmaci sono caratterizzati da minore solubilità lipidica, migliore affinità per i recettori H1 periferici e minori effetti collaterali.

Le principali indicazioni nelle malattie allergiche sono la rinite allergica, nella quale controllano molto bene starnutazioni, prurito e rinorrea, e l'orticaria.

Non sono invece particolarmente efficaci nel prurito della dermatite atopica e sono decisamente non indicati nell'asma bronchiale.

Farmacocinetica

Gli **antistaminici di seconda generazione** sono tutti disponibili per via orale e mostrano un ottimo assorbimento.

La durata dell'effetto farmacologico è superiore all'emivita, principalmente ma non solo, a causa della presenza di metaboliti provvisti di attività biologica. La maggior parte degli antistaminici di seconda generazione viene metabolizzata a livello epatico mediante la via metabolica del citocromo P450, per cui i farmaci che competono per la stessa via (macrolidi ed antimicotici imidazolici) possono interferire con il metabolismo degli antistaminici e indurre effetti collaterali anche fatali (tachiaritmie e torsione di punta).

Effetti collaterali

Anche per questi composti è comunque necessario utilizzare cautela nell'uso per la possibilità di effetti collaterali, anche se meno frequenti.

Gli **antistaminici di prima generazione** erano gravati da numerosi effetti collaterali legati al passaggio della barriera ematoencefalica ed alla non eccellente affinità per il recettore H1.

I principali effetti avversi riportati sono: sedazione, sonnolenza, ridotto stato di allerta ed attenzione, aumento dell'appetito, spasmi muscolari, insonnia, nervosismo, irritabilità, tremore e tachicardia, ansietà, confusione, depressione, pupille dilatate, abbassamento della vista, secchezza delle fauci, ritenzione urinaria, costipazione.

Gli **antistaminici di seconda generazione** sono molto meno attivi sul sistema nervoso centrale e sono quasi privi del rischio di sonnolenza o degli altri sintomi di tipo dopaminergico e serotoninergico.

Il loro uso è stato però associato ad un aumento del rischio di aritmie cardiache gravi, fino alla torsione di punta, segnalato in particolar modo per **ebastina e mizolastina** ed aumentato con l'uso contemporaneo di farmaci quali macrolidi, ketoconazolo, cimetidina, anche se per la **cetirizina e la loratadina** non ci sono evidenze stringenti. In particolare la **cetirizina** viene escreta per la maggior parte per via renale ed è quindi molto meno suscettibile alla competizione a livello epatico e quindi meno gravata da questo rischio, che però risulta aumentato nei pazienti con insufficienza renale. L'impiego della **loratadina,** invece**,** nonostante la prevalente metabolizzazione epatica, non determina effetti significativi a livello del tratto Q-T. Ciò probabilmente è dovuto all'assenza di effetti inibenti sui canali del calcio del sistema di conduzione cardiaco anche a livelli ematici molto alti o alla doppia via di metabolizzazione tramite due distinti complessi epatici: il citocromo P450 3A4 e 2D6.

OMALIZUMAB

L'omalizumab, anticorpo monoclonale umanizzato anti IgE è utilizzato nella terapia dell'asma severo e dell'orticaria cronica. L'anticorpo si lega al dominio CH3 e neutralizza le IgE circolanti ed inibisce il legame con il recettore ad alta affinità delle IgE sulle mastcellule, i basofili e le cellule dendritiche. Non si lega invece alle IgE già legate al recettore sulla membrana cellulare.

Il farmaco è in commercio in Italia per uso ospedaliero con indicazione all'uso come terapia aggiuntiva in pazienti con asma grave allergico persistente, allergici ad aeroallergeni perenni, refrattari alla terapia con steroidi inalatori ed alto dosaggio e broncodilatatore long acting e con FEV1<80. In età pediatrica (da 6 a 12 anni) non è necessario il dato spirometrico.

Vi è inoltre indicazione all'utilizzo nell'orticaria cronica in pazienti di età superiore a 12 anni che non rispondano al trattamento antistaminico.

Le altre indicazioni nelle quali il farmaco è stato sperimentato (rinite allergica, allergia alimentare, sindrome da Iper IgE, dermatite atopica, ecc.) non sono attualmente comprese tra le condizioni per le quali il farmaco è autorizzato.

La somministrazione avviene per via sottocutanea, ogni 2 o 4 settimane, con posologia definita in base al livello di IgE precedenti il trattamento e sul peso corporeo del paziente.

Il trattamento dura di solito 16 settimane.

Effetti collaterali

I principali possibili effetti collaterali della somministrazione di omalizumab sono: febbre, reazioni locali nel punto di inoculazione, cefalea, dolori addominali, reazione anafilattica, reazioni allergiche gravi, sincope, broncospasmo, tosse, artralgie, mialgie, vasculiti.

Bibliografia

- Ahrens B, Staab D. Extended implementation of educational programs for atopic dermatitis in childhood. Pediatr Allergy Immunol 2015; 26: 190-6.
- Halbrich M, Mack DP, Carr S, Watson W, Kim H. CSACI position statement: epinephrine autoinjectors and children <15 kg. Allergy Asthma Clin Immunol 2015; 11: 20.
- Lieberman P, Simons FE. Anaphylaxis and cardiovascular disease: therapeutic dilemmas. Clin Exp Allergy 2015; 45: 1288-95.
- Lyons JJ, Milner JD, Stone KD. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. Immunol Allergy Clin North Am 2015; 35: 161-83

ITS-DOPA (Desensibilizzazione Orale Per Alimenti)

Giovanni B. Pajno, Salvatore Tripodi, Iride Dello Iacono

IMMUNOTERAPIA SPECIFICA

L'immunoterapia allergene specifica (ITS) o il suo acronimo inglese AIT, rappresenta l'unica opzione terapeutica per modificare il decorso clinico delle malattie allergiche IgE-mediate. Storicamente l'**ITS** è stata somministrata ai pazienti per **via sottocutanea (SCIT**). Nelle ultime tre decadi è aumentato l'uso nella pratica clinica della via di somministrazione **sublinguale (SLIT**), prima in Europa, successivamente anche negli USA.

Significativi progressi sono stati ottenuti per dimostrare l'efficacia e la sicurezza dell'ITS per il trattamento delle allergie respiratorie: **asma** e **rinite** e per **l'allergia al veleno di imenotteri**. Di recente risultati promettenti sono stati riportati per il trattamento della **allergia alimentare IgE-mediata** e della **dermatite atopica** estrinseca.

Gli estratti allergenici sono attualmente disponibili per i pollini di Graminacee, Parietaria, Olivo, Betulla; e per gli acari della polvere, muffe aerogene (Alternaria, Cladosporium); epiteli animali ed altri allergeni minori.

Meccanismo d'azione

Entrambe le vie di somministrazione (SCIT e la SLIT) sono in grado di incrementare l'attività e la proliferazione delle cellule T-regolatrici (Treg-cells), identificate come le cellule che regolano i processi immunologici che inducono la tolleranza agli allergeni ambientali e ai trofoallergeni.

Indicazioni

In accordo con le Linee Guida "Allergic Rhinithis and its Impact on Asthma"- ARIA e "World Allergy Organization" (WAO), l'ITS è indicata per la terapia della **rinocongiuntivite allergica moderata-severa**, particolarmente per quelle forme che non rispondono in maniera adeguata alla farmaco-terapia.

Per quanto riguarda **l'asma bronchiale**, l'ITS può essere prescritta ai pazienti con asma lieve/moderato con dimostrabile evidenza di allergia IgE-mediata causata da allergeni clinicamente rilevanti. In questi pazienti, l'ITS è complementare alla terapia farmacologica.

Attualmente due documenti, rispettivamente dell'EAACI e della SIAIP, sono stati pubblicati in letteratura per il trattamento dei bambini allergici con l'ITS.

Efficacia

Le revisioni sistematiche della letteratura e le metanalisi hanno evidenziato che l'ITS riduce la sintomatologia nasale ed oculare e l'uso della farmacoterapia.

Essa inoltre migliora la qualità della vita nei pazienti trattati, riduce la comparsa di nuove sensibilizzazioni nei pazienti monosensibili agli acari della polvere.

L'efficacia clinica dell'ITS, solitamente, persiste almeno 4-5 anni dopo la sospensione.

Nei pazienti con rinocongiuntivite allergica l'ITS determina un evidente risparmio farmaco-economico rispetto ad altre terapie.

L'ITS è in grado, in pazienti asmatici adeguatamente selezionati, di ridurre la terapia cronica con steroidi inalatori.

I parametri clinici come i sintomi o l'uso dei farmaci sono indicati per valutare l'efficacia dell'ITS. Le prove di funzionalità respiratoria sono importanti per valutare i bambini con asma o per valutare il coinvolgimento delle vie aeree inferiori nei bambini con rinite allergica.

La ripetizione delle prove allergometriche o del dosaggio delle IgE specifiche non può sostituire nella pratica clinica il giudizio del medico sull'andamento del paziente sottoposto ad ITS.

Se dopo un anno di trattamento non si è osservato un miglioramento clinico del paziente assieme ad una riduzione significativa dell'utilizzo dei farmaci, è opportuno riconsiderare l'appropriatezza della selezione del paziente allergico per il trattamento con l'ITS.

La Sicurezza dell'ITS

Le reazioni avverse causate dalla somministrazione dell'ITS possono essere locali o sistemiche.

Le **reazioni locali (LR**) sono abbastanza frequenti con la **SCIT** (prurito, gonfiore ed eritema nella sede di iniezione) e con la SLIT (prurito orofaringeo, gonfiore in sede sublinguale o alle labbra, dolori addominali). Solitamente le LR sono tollerate dai pazienti, tuttavia in alcuni casi è necessario ridurre il dosaggio dell'ITS oppure interrompere temporaneamente il trattamento e ricominciare con un dosaggio inferiore.

Le **reazioni avverse generali o sistemiche (SR**) sono molto rare. Le SR sono state riportate con una percentuale tra lo 0,1% e lo 0,2% delle iniezioni sottocutanee e tra il 2% e il 5% dei pazienti trattati con la SCIT. La sintomatologia era caratterizzata da asma, orticaria generalizzata, rinite, ipotensione, edema della glottide, anafilassi. Eccezionalmente sono state segnalate con la SCIT eventi mortali: tali segnalazioni sono, in passato, pervenute prevalentemente dal Regno Unito e dagli Stati Uniti.

In confronto alla SCIT, la **SLIT** presenta una percentuale di SR significativamente inferiore. Le reazioni sistemiche gravi sono poco frequenti e nessun evento fatale è stato finora segnalato con la via di somministrazione sublinguale. Poiché la SLIT è somministrata in ambiente non protetto, senza supervisione medica, le istruzioni per il paziente e la famiglia devono essere particolarmente precise. Complessivamente la SLIT presenta un profilo di sicurezza superiore alla SCIT, tuttavia è necessario attenersi, da parte del paziente e della famiglia, alle avvertenze riportate nella scheda tecnica del prodotto.

I **fattori di rischio** per la comparsa di SR includono l'asma bronchiale o la rinite scarsamente controllati, la precedente comparsa di effetti indesiderati durante l'ITS.

Inoltre è opportuno, per evitare la comparsa di LR o SR, iniziare il ciclo terapeutico con la SCIT in una stagione distante dalla massima concentrazione pollinica per l'allergeni ambientali (pollini o muffe aerogene) considerati.

Per quanto riguarda la SLIT, è necessario evitare la somministrazione durante le riacutizzazioni di rinite o broncospasmo, o nel caso di una gastroenterite acuta o di una stomatite.

Procedura

Nella conduzione pratica della terapia, i pazienti che praticano la **SCIT**, dopo l'esecuzione dell'iniezione sottocutanea da parte del medico, devono rimanere in osservazione per almeno 30 minuti e nelle ore a seguire devono evitare sforzi fisici intensi oppure attività sportiva.

E' opportuno eseguire la prima somministrazione della SLIT sotto osservazione del medico prescrittore, in ospedale o in ambulatorio. E' importante specificare che le gocce o le compresse orosolubili devono essere mantenute sotto la lingua per circa due minuti e quindi deglutite.

In seguito la terapia potrà essere condotta a domicilio.

Dopo un ciclo di terapia che non dovrebbe essere inferiore a 3 anni, i pazienti dovrebbero essere controllati annualmente, per verificare gli effetti a lungo termine.

CRD e ITS

Le principali Linee Guida affermano che l'efficacia dell'ITS (o immunoterapia allergene specifica, AIT) richieda **un'adeguata corrispondenza tra la preparazione usata per l'ITS ed il polline responsabile di tutti o della maggior parte dei sintomi in quello specifico paziente**.

Purtroppo attualmente molti pazienti con allergie a pollini sono sensibilizzati a molte specie polliniche che si sovrappongono come stagionalità. In un recente studio condotto dalla rete I-PAN (Italian Pediatric Allergy Network) e denominato "Panallergeni in Pediatria", in una coorte di 1.360 pazienti di età compresa tra i 4 ed i 18 anni, età media = 10,5 anni, l'82% era sensibilizzato ad almeno 3 diversi pollini e più del 48% ad almeno 6 pollini: ciò rende conto della difficoltà di una scelta mirata della composizione dell'ITS.

In questi ultimi anni si è sviluppata una nuova metodica diagnostica che è fondamentale per chiarire il profilo allergologico del paziente: la Component Resolved Diagnosis (CRD), detta anche diagnostica allergologica molecolare, cioè il dosaggio delle IgE specifiche prodotte dal paziente e dirette non verso l'estratto in toto dell'allergene, ma verso singole componenti allergeniche molecolari.

Gli estratti (usati per Skin Prick Test (SPT), determinazione delle IgEs ed anche per la preparazione dell'ITS) sono una miscela di molecole allergeniche e componenti non allergeniche, ottenute da una sorgente biologica, grezza o parzialmente purificata, quale ad esempio acari, muffe, pollini, epiteli di animali, alimenti, ecc. Basti pen-

sare, per es., che un'elettroforesi di polline grezzo di graminacee contiene oltre 1.200 bande proteiche e non tutte corrispondono ad allergeni.

Nella figura 1 si riporta uno schema delle molecole genuine e dei panallergeni per i principali pollini.

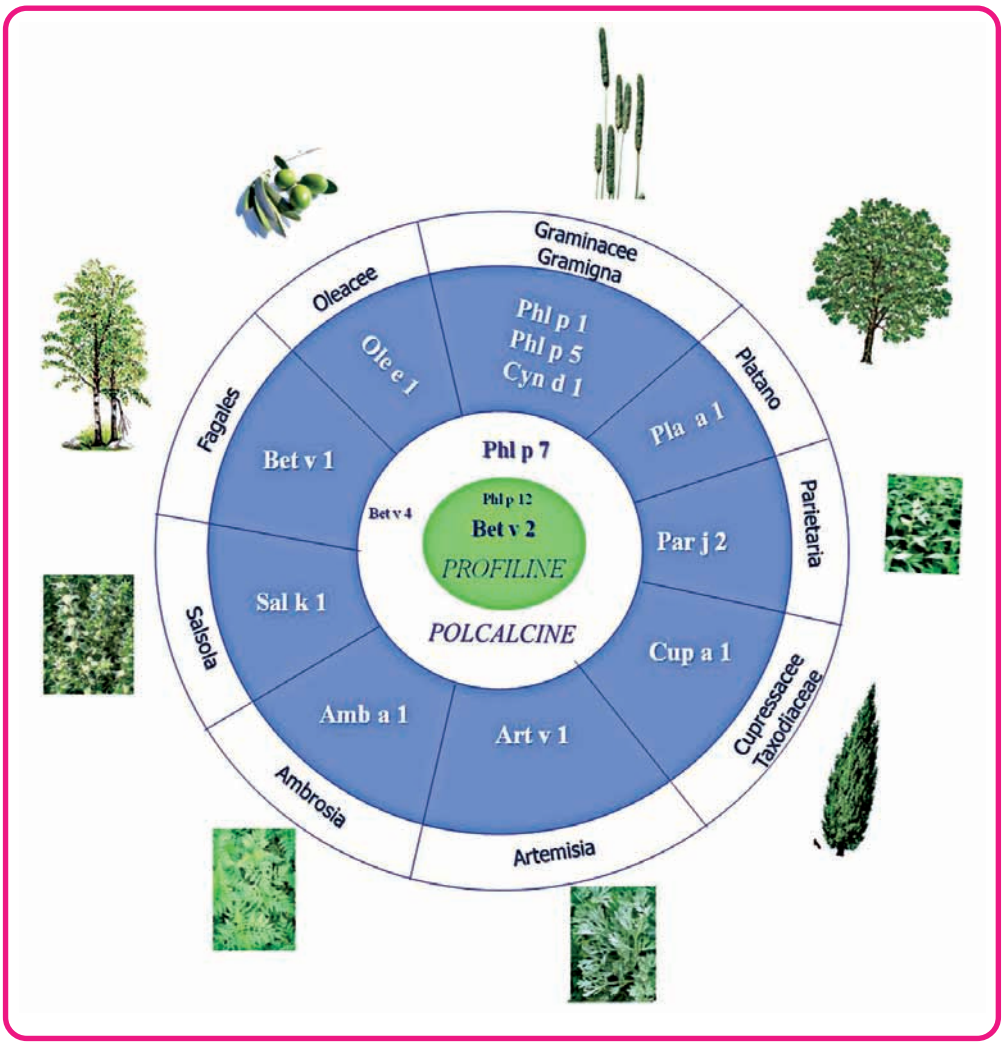

Figura 1: *Molecole genuine e panallergeni dei principali pollini.*

In un recente studio è stato valutato **l'impatto che la CRD ha nella prescrizione dell'ITS** in 651 bambini affetti da rinocongiuntivite allergica (RA) da pollini, seguiti da 14 specialisti allergologi.

In sintesi la prescrizione di ITS sarebbe stata modifica addirittura nel 47% dei pazienti sulla base dei risultati della CRD (Fig. 2).

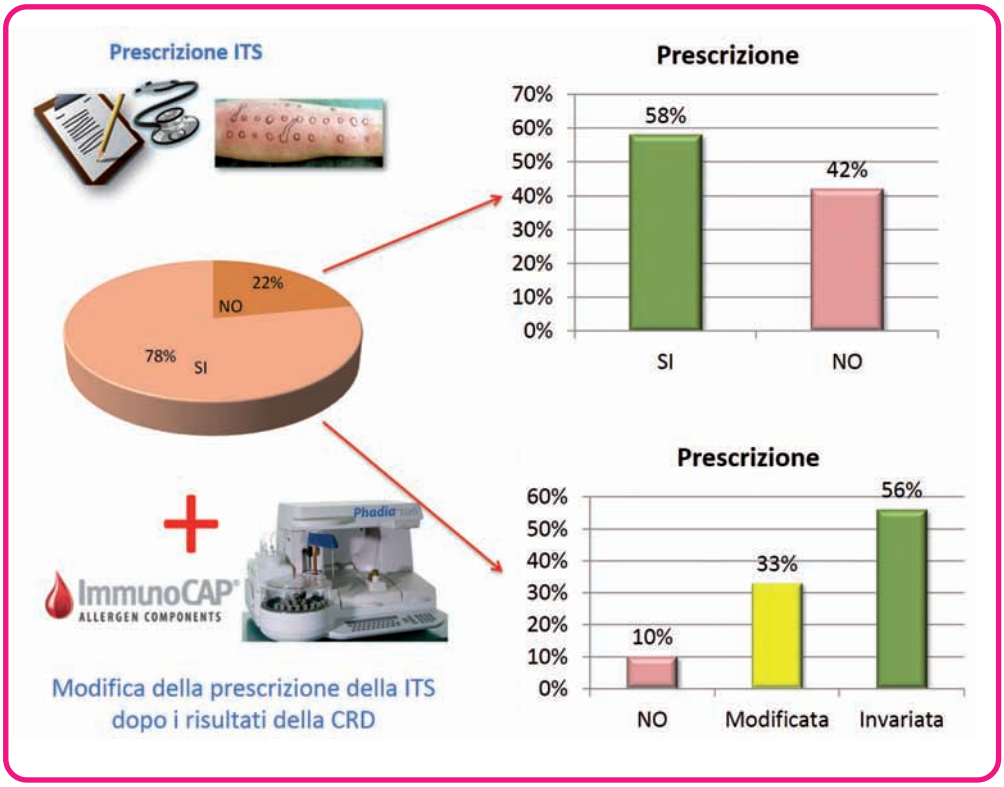

Figura 2: *Impatto della CRD sulla prescrizione di AIT.*

Risultati analoghi sono stati ottenuti da altri autori.

Gli autori sottolineano come in Paesi con alte e prolungate esposizioni polliniche di specie diverse, che spesso si sovrappongono come periodo, come in quelli dell'area Mediterranea, la CRD dovrebbe essere un passaggio fondamentale per la prescrizione di un'appropriata ITS.

Mettono inoltre in evidenza la necessità di studi robusti che valutino se una prescrizione basata sulla CRD migliori l'efficacia della ITS in un'ottica costo-beneficio: infatti, ad oggi, tale dimostrazione si ha solo sulla base di uno studio retrospettivo.

La compliance all'ITS

In tutte le patologie croniche, comprese quelle respiratorie, quali asma (A) e rinite allergica (RA) ci sono due problemi rilevanti:

1. una storia clinica attendibile,
2. laderenza del paziente alle terapie.

Il problema del "recall bias", cioè la difficoltà del paziente a riferire in maniera puntuale e dettagliata la sintomatologia a distanza di tempo è molto frequente, basti

pensare a sintomi stagionali di allergia e/o RA che si sono presentati in primavera ed il paziente viene intervistato dal medico in autunno-inverno.

Molti studi hanno documentato come l'aderenza alla terapia in generale sia un problema rilevante di salute pubblica e che **quella steroidea**, prescritta per lunghi periodi per l'asma persistente, precipita al 50% della dose prescritta già dopo appena 90 giorni, con conseguente non controllo della malattia.

Inoltre molti studi hanno documentato come **l'aderenza all'immunoterapia** per allergeni per via sublinguale (SLIT) è caratterizzata da un drop-out del 50% dopo il primo anno, che addirittura precipita all'85% al 3° anno, con scarsa influenza della presenza o meno di una rimborsabilità da parte del SSN.

Pajno ha dimostrato che i drop-out nella SLIT sono inversamente correlati al numero di visite di controllo: gli abbandoni tra coloro che hanno 3 visite/anno, nel 2° anno di terapia, sono stati circa il 10% contro il 41% di coloro che hanno avuto una sola visita di controllo nell'anno.

Visto il numero dei pazienti allergici ed asmatici, però, è praticamente impossibile poter offrire loro un numero adeguato di visite e, spesso, almeno nei Centri di riferimento, ci si limita a controllare più assiduamente i pazienti più gravi.

In generale, da alcuni anni, il SSN deve affrontare problemi di sostenibilità a causa di una cospicua riduzione delle risorse disponibili e le migliori soluzioni possibili si concretizzano con politiche di razionalizzazione dell'offerta assistenziale.

L'esigenza di definire dei **percorsi diagnostico-terapeutici,** quindi, scaturisce, da una parte, dai criteri di appropriatezza degli interventi nella pratica clinica e, dall'altra, dalla crescente **necessità di integrazione ospedale-territorio** nell'ambito di una ormai improcrastinabile riorganizzazione della rete dei servizi ospedalieri e territoriali.

Le recenti innovazioni tecnologiche ed in particolare la grande diffusione della rete Internet e degli smart-phone potrebbero forse essere un'altra possibile soluzione a tali problematiche.

La **telemedicina** e la **"e-Health thecnology**" stanno emergendo come strumenti interessanti per favorire l'aderenza nelle patologie croniche, pure in campo respiratorio.

Per constatare quanto il fenomeno sia esplosivo basta dare un'occhiata ai principali stores per sistemi Android (Google Play) e iOS (iTunes), per individuare moltissime applicazioni (app) per il monitoraggio dei sintomi sia della rinite acuta che dell'asma.

Lo sviluppo della telemedicina e la "e-Health thecnology" sta diventando così rilevante da aver indotto la FDA e l'Agenzia Europea del Farmaco a predisporre delle indagini conoscitive che possano portare a Linee Guida regolatorie sulle caratteristiche che debbono avere tali app, poichè trattano dati sensibili dei pazienti, e per documentarne efficacia e validità per un uso di tipo medico.

Attualmente, infatti, c'è una sola app, l'Allergymonitor™ (TPS Production srl, Roma) (AM), con efficacia sull'aderenza all'ITS documentata da studi clinici (Il drop-out della SLIT è stato nettamente inferiore nel gruppo AM rispetto a quello di controllo - 3,7% vs 50%, P <0,001).

AM è disponibile sia per PC che come app per sistemi Android e iOS; molto intuitiva tramite i classici "smiles", registra i sintomi secondo score usati a livello inter-

nazionale (Rhinoconjunctivitis Total Symptom Score [RTSS], Asthma score, QoL e VAS), consente la geolocalizzazione, correla i Symptom Medication Score (SMS) con le curve polliniche locali per una più appropriata scelta dell'ITS. Una funzione peculiare di AM è la possibilità di alert automatici, sia come SMS che come e-mail, che vengono inviati al paziente dopo almeno 2 giorni di mancata registrazione, in modo da favorire l'aderenza alle terapie. A ciò contribuisce anche il sistema di chat inserita nell'app stessa che consente al paziente di chiedere chiarimenti e indicazioni al proprio medico curante, che, in una specie di tele-assistenza, può modificare le indicazioni terapeutiche.

LA DESENSIBILIZZAZIONE ORALE PER ALIMENTI

Le Linee Guida ufficiali stabiliscono, a tutt'oggi, che la principale terapia dell'allergia alimentare (AA) consiste nell'evitamento dell'alimento o degli alimenti responsabili della sintomatologia. Ciò è vero sia per le forme di AA IgE-mediate che non IgE-mediate, oltre che per le forme miste IgE e non IgE-mediate.

Benchè la dieta di eliminazione sia attualmente ancora considerata il gold-standard nel trattamento dell'AA, negli anni più recenti si è andata affermando l'ipotesi che la somministrazione continua di un alimento, piuttosto che il suo stretto evitamento, possa facilitare l'acquisizione ed il mantenimento della tolleranza.

Si parla di **desensibilizzazione orale per alimenti (DOPA)** ad indicare la regolare somministrazione di piccole dosi di allergene attraverso la via orale, in quantità progressivamente in incremento, in bambini dimostratamente affetti da AA IgE-mediata, allo scopo di indurre desensibilizzazione e poi, nel tempo, favorire la tolleranza verso l'alimento.

I dati della letteratura riportano che tale forma di immunoterapia orale (OIT) può essere effettuata con due modalità differenti:

- la via orale propriamente detta (DOPA),
- la via sublinguale (SLIT).

Nonostante lo scetticismo iniziale della comunità scientifica internazionale, gli studi sulla DOPA sono proseguiti e sono stati pubblicati numerosi case reports ed alcuni trial randomizzati controllati (RCTs) nei confronti, prevalentemente, di latte vaccino, uovo di gallina ed arachide. Tutti questi studi sono difficilmente confrontabili tra di loro a causa delle profonde diversità che interessano:

- la popolazione arruolata (età, grado di severità del quadro di AA);
- l'alimento causa dell'allergia (prevalentemente latte, uovo, arachide);
- la forma sotto cui l'alimento viene somministrato (crudo, cotto, pastorizzato, liofilizzato);
- il tipo di protocollo utilizzato (rush, slow, fase rush seguita da una fase slow);
- la dose di alimento somministrata;
- il setting in cui vengono effettuati gli incrementi (casa, ambulatorio ospedaliero, day hospital).

Indicazioni

Sono ammessi ad iniziare la DOPA **i pazienti che abbiano effettuato un test di provocazione orale che abbia avuto un esito positivo**. Gli alimenti nei cui confronti sono stati condotti gli studi di immunoterapia orale sono, prevalentemente, latte, uovo e, negli USA, le arachidi. Benchè siano stati condotti trials anche in bambini molto piccoli, considerata la storia naturale dell'allergia al latte ed all'uovo, si pongono i **5-6 anni** come limite inferiore di età per avviare la DOPA.

Nei **pazienti anafilattici** l'obiettivo fondamentale della terapia è quello di liberarsi dalla schiavitù dell'adrenalina autoiniettiva e della lettura costante delle etichette onde evitare di incorrere in gravi reazioni sistemiche. In questi soggetti ci si potrebbe accontentare del raggiungimento di dosi che, comunque, pur non consentendo la liberalizzazione della dieta, rassicurino il paziente sui rischi anafilattici.

Nei **soggetti meno reattivi, già tolleranti a piccole dosi**, si può perseguire l'obiettivo più ambizioso di liberalizzare la dieta. Tuttavia, i pochi studi effettuati in pazienti anafilattici hanno dimostrato di poter raggiungere gli stessi risultati dei pazienti meno gravi, benchè il percorso sia gravato da un maggior numero di effetti collaterali.

Efficacia e sicurezza

Dai **dati di efficacia** delle più recenti revisioni sistematiche e metanalisi, i pazienti sottoposti a DOPA hanno un rischio di reazione all'alimento da 5 a 10 volte inferiore rispetto ai gruppi controllo.

Per quanto riguarda la **sicurezza**, la DOPA comporta un aumentato rischio di reazioni avverse locali, oro-faringee e/o gastrointestinali [RR: 1.47 (95% CI: 1.11-1.45)], ma non c'è un significativo aumento del rischio di reazioni sistemiche.

Pur tuttavia, una percentuale variabile dal 10 al 36% dei soggetti sottoposti a DOPA, non è in grado di portare a termine il protocollo a causa degli effetti collaterali.

Benchè tutti gli studi confermino la capacità della DOPA di indurre desensibilizzazione, rimane non chiarito se, con gli attuali protocolli, sia possibile indurre una tolleranza a lungo termine.

Infatti, sono ancora troppo pochi i trials che, una volta concluso il protocollo, abbiano interrotto la somministrazione dell'alimento allergizzante per 2-4 settimane e, successivamente, risottoposto i pazienti a challenge orale.

Procedura

Prima ancora di intraprendere il percorso è indispensabile avere un **colloquio con i genitori e con il bambino stesso**, durante il quale siano precisati in maniera dettagliata tutti i pro ed i contro della terapia.

Inoltre, deve essere sottoscritto un **Consenso Informato** da cui si evinca, in maniera chiara, che la DOPA a tutt'oggi viene considerata pratica sperimentale e non routine.

Qualora si opti per un **protocollo rush (veloce),** il bambino necessita di ricovero ordinario, protratto per vari giorni.

Al contrario, se il **protocollo** prescelto prevede che le prime dosi siano somministrate in ospedale e che si continui poi **con incrementi lenti domiciliari**, la procedura può essere effettuata in regime di DH.

In ogni caso, poiché la pratica risulta particolarmente rischiosa, come nel caso del TPO, si consiglia di **posizionare una ago-cannula** durante gli accessi in ospedale e ovviamente, va allestito un **carrello per l'emergenza**. Qualora il protocollo preveda incrementi lenti domiciliari e raddoppi o incrementi più decisi in DH, ogni volta le misure prudenziali debbono essere attuate.

Non è possibile identificare, allo stato attuale, un protocollo valido per tutti i pazienti o che possa essere pedissequamente osservato durante tutta la terapia poiché, causa la comparsa di eventi avversi, con una certa frequenza si è costretti a bloccare gli incrementi o, addirittura, a ridurre la dose di alimento raggiunta.

Tutti i pazienti necessitano di un "**Action Plan**" da cui si evinca in maniera chiara il comportamento da adottare in caso di reazioni lievi, medie o gravi, fermo restando che lo specialista debba assicurare la sua **costante reperibilità telefonica**.

Tutti i pazienti, indipendentemente dal dato se siano anafilattici o meno, debbono essere riforniti di **adrenalina autoiniettiva** e vanno opportunamente educati al suo utilizzo.

Qualsiasi sforzo fisico va evitato nelle 4 ore successive all'ingestione dell'alimento offending, e vanno evitati altri cofattori di rischio: digiuno protratto, malattie intercorrenti, assunzione di FANS, pertanto in tali casi si evita l'incremento della dose.

La **dose iniziale è ugualmente variabile** nei differenti protocolli. Alcuni ricercatori, dopo aver effettuato il TPO, iniziano la DOPA partendo dalla dose che ha preceduto quella alla quale il paziente ha presentato la reazione. Altri iniziano in ogni caso da una dose minima (es. una goccia di LV o 1 goccia di emulsione di uovo crudo, assoluta o diluita). La dose finale va concordata con i genitori e dipende da quelli che sono gli obiettivi della DOPA.

Una volta raggiunta la **dose finale**, questa **va mantenuta** nella dieta del paziente, con una **frequenza almeno bi-trisettimanale**.

I soggetti sottoposti a DOPA vanno seguiti con **follow-up biannuale per almeno 3 anni.**

Dichiarazione conflitto di interessi:
Salvatore Tripodi è cofondatore della TPS Production che ha sviluppato Allergymonitor™.

Bibliografia

- Bianchi A, Gabrielli F, Di Rienzo Businco A, Sfika I, Pelosi S, Matricardi P, Tripodi S. Patients mobile monitoring for an appropriate choice of Allergen specific Immunotherapy. Poster Presentation, EAACI Congress 2015 Barcelona.

- Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B et al. Allergic Rhinitis and its impact on Asthma (ARIA); achievement in 10 years and future needs. J Allergy Clinical Immunol 2012; 130: 1048-62.
- Brozek JL, Terracciano L, Hsu J, Kreis J, Compalati E, Santesso N, Fiocchi A, Schünemann HJ. Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Allergy 2012 Mar; 42 (3): 363-74.
- Calderon MA, Gerth van Wijk R, Eichler I et al. Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: an EAACI position statement. Pediatr. Allergy Immunol 2012; 23: 300-06.
- Canonica GW, Cox L, Pawankar R et al. Sublingual Immunotherapy, Word Allergy Organization position paper 2013 update: World Allergy Organ J 2014; 4: 36.
- Cox L, Larenas Linnemann D, Lockey RF et al. Speaking the same language: the World Allergy Organization Subcutaneous Systemic reactions Grading System. J. Allergy Clin Immnol 2010; 125: 569-74.
- Dello Iacono I, Tripodi S, Calvani M, Panetta V, Verga MC, Miceli Sopo S. Specific oral tolerance induction with raw hen's egg in children with very severe egg allergy: A randomized controlled trial. Pediatr Allergy Immunol 2013 Feb; 24 (1): 66-74.
- Longo G, Barbi E, Berti I et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. J Allergy Clin Immunol 2008; 121 (2): 343-7.
- Nurmatov U, Devereux G, Worth A, Healy L, Sheik A. Effectiveness and safety of orally administered immunotherapy for food allergies: a systematic review and meta-analysis. British Journal of Nutrition 2014; 111: 12-22.
- Pajno GB, Bernardini R, Terracciano L et al. Immunoterapia con allergeni (AIT). Consensus della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica (SIAIP) per la pratica clinica in Pediatria. RIAIP 2014; Supplemento 4: 1-19.
- Pajno GB, Nadeau KC, Passalacqua G et al. The evolution of allergen and non-specific immunotherapy: past achievements, current applications and future outlook. Expert Rev Clin Immunol 2015; 11: 141-54.
- Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language. J Allergy Clin Immnol 2013; 132: 93-98.
- Tripodi S, Comberiati P, Businco AD. A web-based tool for improving adherence to sublingual immunotherapy. Pediatr Allergy Immunol 2014 Jun 26; doi: 10.1111/pai.12260.

ASMA BRONCHIALE

Michele Miraglia Del Giudice, Salvatore Barberi,
Giuseppina Campana, Diego Peroni

Modificato da: Global Initiative for Asthm (GINA). Updated 2015.
Le figure di questo capitolo sono tratte da "Global Initiative for Asthma (GINA) Slide set didattico Maggio 2015".

L'asma colpisce circa 300 milioni di persone al mondo ed è la malattia respiratoria più frequente. L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima che l'asma sia responsabile di circa 250.000 decessi l'anno. Sebbene la prevalenza vari da nazione a nazione ed in funzione dell'età, circa il 10% dei bambini e il 5% degli adulti sono affetti da asma.

Le recenti Linee Guida GINA ribadiscono che l'asma è una malattia cronica potenzialmente grave che può essere controllata ma non curata. L'asma è caratterizzata da infiammazione ed iperresponsività delle vie aeree, condizioni attualmente riconosciute non necessarie e non sufficienti per fare diagnosi di asma.

I meccanismi fisiopatologici che sottendono l'asma bronchiale sono determinati dalla condizione di infiammazione cronica delle vie aeree e dalle alterazioni strutturali permanenti della parete bronchiale (rimodellamento), nonché dalla compromissione dei rapporti esistenti tra vie aeree e parenchima circostante. Tali alterazioni contribuiscono, da un lato, all'esaltazione della risposta contrattile del muscolo liscio bronchiale con conseguente ostruzione bronchiale di entità variabile, dall'altro, ai fenomeni di iperreattività bronchiale caratteristici dell'asma.

DIAGNOSI

La diagnosi di asma si basa su:

- pattern di sintomi caratteristici respiro sibilante, dispnea, costrizione toracica, tosse che variano nel tempo e nell'intensità;
- limitazione al flusso aereo variabile, causata dalla broncocostrizione, inspessimento della parete delle vie aeree ed aumento della secrezione mucosa.

Sintomi

Possono variare nel tempo e nell'intensità, sono generalmente peggiori di notte o al risveglio. I fattori scatenanti la sintomatologia sono le infezioni virali, gli allergeni indoor (es. acari, epiteli animali) o outdoor (es. pollini, muffe), il fumo di tabacco, l'esercizio fisico e lo stress.

Limitazione al flusso aereo variabile

Spirometria

1. Rappresenta un esame fondamentale per valutare la presenza e l'entità dell'ostruzione delle vie aeree.
   La spirometria, inoltre, è un buon predittore della prognosi e in particolare della remissione della malattia anche a distanza di anni. Per confermare la presenza di limitazione al flusso aereo è necessario documentare con una spirometria la riduzione di FEV1/FVC (almeno una volta). Il rapporto FEV1/FVC è normale se >0,75-0,80 negli adulti sani, e >0,90 nei bambini.
2. E' necessario, inoltre, confermare la variabilità della funzionalità polmonare; la **spirometria con test di reversibilità** consente di valutare la reversibilità dell'ostruzione delle vie aeree.

Il **test di reversibilità** si esegue mediante somministrazione di salbutamolo per via inalatoria in quattro dosi successive da 100 mcg via MDI con spaziatore, ripetendo la spirometria dopo 15 minuti. La risposta al broncodilatatore si considera positiva quando si osserva un incremento del FEV1 e/o della FVC di almeno 12% o di almeno 200 ml rispetto al relativo valore basale (nei bambini >12%) del predetto.

E' bene tener presente che è possibile riscontrare una significativa bronco-dilatazione anche in assenza di ostruzione al flusso aereo.

La reversibilità da broncodilatatore può essere assente durante le riacutizzazioni gravi o le infezioni virali. Se la reversibilità da broncodilatatore non è presente durante un primo test, il test può essere ripetuto quando il paziente è sintomatico o quando non è in trattamento con broncodilatatori oppure si può fare riferimento a test complementari (in particolare nei bambini di età <5 anni) (Fig. 1).

Pazienti con sintomi suggestivi di asma, ma normale spirometria

La diagnosi di asma può essere formulata in base al **test di provocazione bronchiale aspecifico** verso stimoli diretti (es. metacolina o istamina) o indiretti (es. mannitolo, esercizio fisico, aria fredda, AMP). Questo test esprime la sensibilità delle vie aeree a fattori in grado di scatenare sintomi e bronco-costrizione.

Il più comunemente utilizzato per lo studio della reattività bronchiale è il t**est di provocazione bronchiale con metacolina**, per scarsità di effetti collaterali e buona

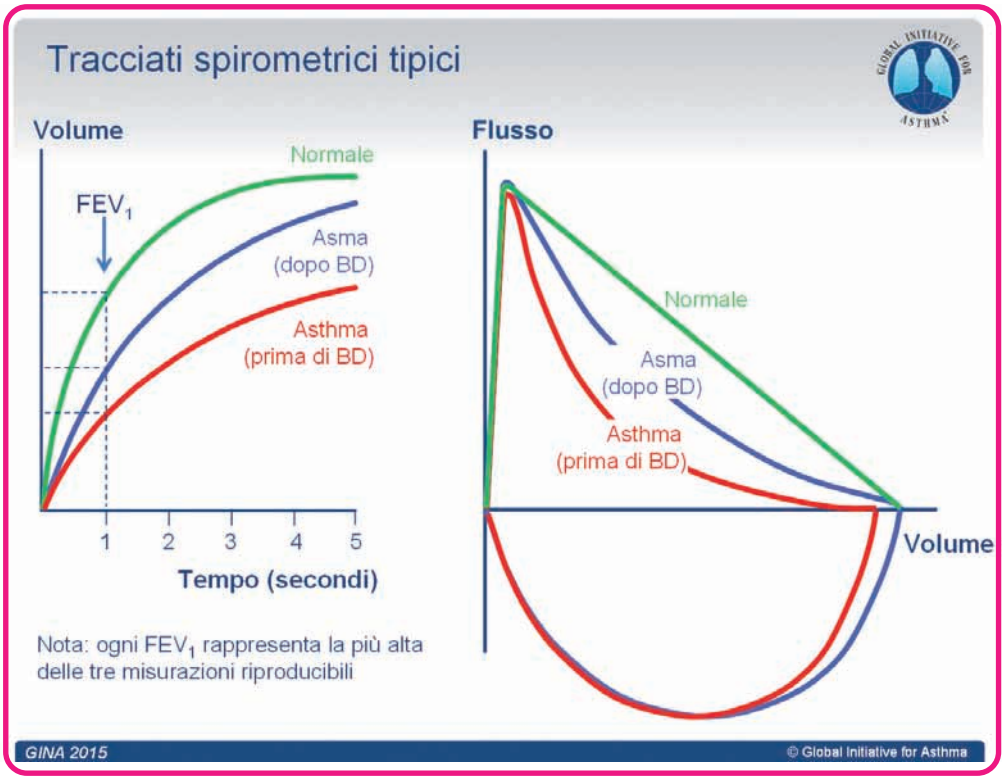

Figura 1: *Tracciati spirometrici tipici.*

riproducibilità. Un test negativo è utile per escludere la diagnosi di asma in soggetti con spirometria normale e sintomi simili all'asma. Un test positivo è tanto più utile per confermare la diagnosi di asma quanto maggiore è la probabilità clinica (sulla base dei sintomi e dei fattori di rischio).

Il **test da sforzo** è particolarmente utilizzato in età pediatrica in quanto mima una condizione fisiologica come l'esercizio fisico che è un importante fattore scatenante l'asma. Viene generalmente utilizzato per il test il tappeto mobile: la velocità e la pendenza sono stabiliti per effettuare 4-6 minuti di esercizio vicino ai livelli massimi e con una durata totale di esercizio pari a 6-7 minuti.

Altri test

Per una migliore definizione della malattia:

a) la misura dei volumi polmonari statici nei casi dubbi di ostruzione e/o iperinflazione e per diagnosi differenziale;
b) la misura delle resistenze al flusso aereo nei pazienti non in grado di eseguire la spirometria;
c) la misura della diffusione del monossido di carbonio (DLCO) per diagnosi differenziale con enfisema se è presente ostruzione;

d) la misura dell'ossido nitrico esalato come marker surrogato di infiammazione eosinofila;
e) l'espettorato indotto per misurare e tipizzare l'infiammazione.

Relativamente ai **marcatori di infiammazione bronchiale** numerosi studi ne hanno documentato l'utilità. La misura dell'ossido nitrico nell'aria esalata (FENO) è influenzata da fattori costituzionali e ambientali. Il FENO è un marker di infiammazione delle vie aeree, prevalentemente dell'infiammazione eosinofila, può essere utile per confermare la diagnosi di asma e per predire una risposta positiva agli steroidi. Il monitoraggio del FENO permette di valutare se l'asma è ben controllata soprattutto nei pazienti steroido-naïve e in coloro che sono in trattamento con dosaggi di CS inalatori medio-bassi. Valori di FENO **<25 ppb** si associano di norma ad un buon controllo.

VALUTAZIONE DELLA GRAVITÀ DELL'ASMA

La gravità dell'asma può variare da soggetto a soggetto e nel tempo viene valutata retrospettivamente attraverso il livello di trattamento richiesto per controllare i sintomi e le riacutizzazioni.

La gravità non è statica, può cambiare nei mesi o negli anni.

Si distinguono tre categorie di gravità dell'asma:

- asma lieve: ben controllato mediante gli step 1 o 2 (SABA al bisogno o basse dosi di CSI);
- asma moderato: ben controllato mediante lo step 3 (basse dosi di CSI + LABA);
- asma grave*:* richiede step 4-5 (moderate o alte dosi di CSI + LABA ± terapie aggiuntive), oppure rimane non controllato nonostante il trattamento.

La maggior parte dei pazienti può raggiugere un buon controllo dell'asma con le terapie suddette.

VALUTAZIONE DEL CONTROLLO DELL'ASMA

L'asma è una malattia cronica che può essere controllata ma non curata. L'obiettivo è quindi di ridurre l'impatto della malattia sul paziente e il rischio di riacutizzazioni, di danni alle vie aeree e di effetti collaterali dovuti all'assunzione di farmaci.

Il controllo dell'asma comprende il **controllo di sintomi** e dei **fattori di rischio** che possono essere causa di aggravamento nel futuro.

Un controllo scarso dei sintomi riduce la qualità di vita del bambino ed è un fattore di rischio per la comparsa di riacutizzazioni. E' possibile valutare semplicemente il controllo dell'asma mediante il questionario proposto dalle Linee Guida GINA 2015 (Fig. 2).

I fattori di rischio sono quelli che aumentano il rischio di riacutizzazioni (fasi acute), contribuiscono alla perdita della funzione polmonare o aumentano gli effetti collaterali dovuti all'uso di farmaci (Fig. 3).

Figura 2: *Valutazione del controllo dell'asma.*

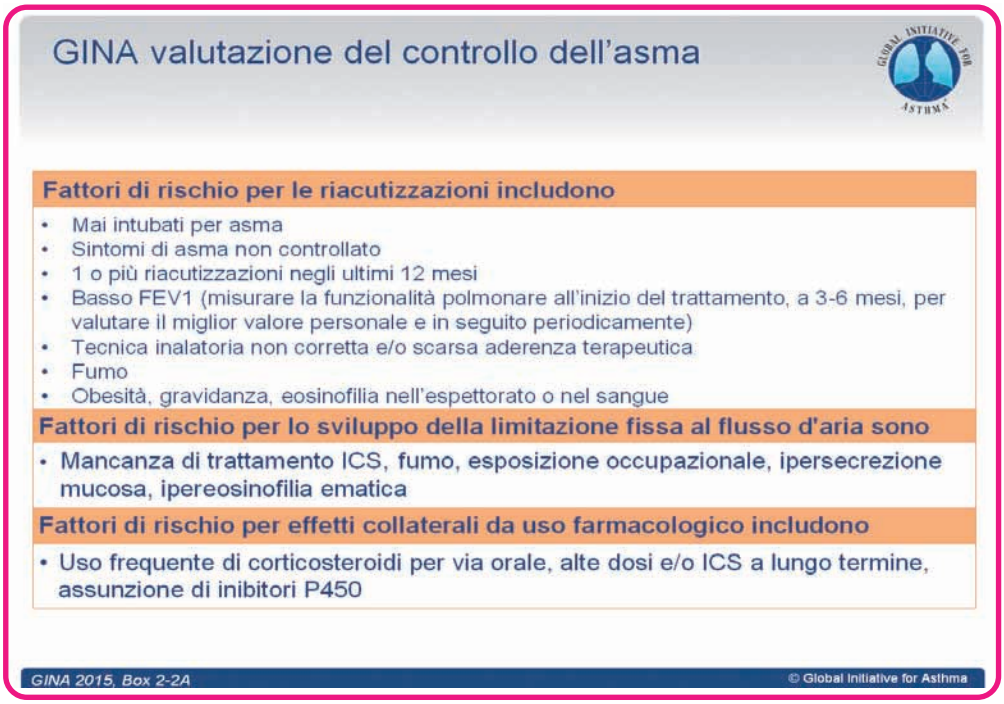

Figura 3: *Fattori di rischio per l'asma.*

Figura 4: *Gestione graduale.*

Paziente con asma non controllato. E' necessario:

- osservare come il paziente usa l'inalatore; discutere riguardo l'aderenza terapeutica e gli ostacoli nell'utilizzo;
- confermare la diagnosi di asma: se la funzionalità respiratoria rimane normale durante la fase sintomatica, considerare il dimezzamento della dose di CSI e ripetere le prove di funzionalità respiratoria dopo 2-3 settimane;
- rimuovere i potenziali fattori di rischio (fumo, beta-bloccanti, FANS, esposizione ad allergeni);
- valutare e gestire le comorbidità (rinite, obesità, GERD, depressione/ansia);
- considerare un trattamento di tipo "step-up";
- rivolgersi ad uno specialista o ad una clinica per asma grave: se l'asma non è ancora controllata dopo 3-6 mesi di trattamento allo step 4, rivolgersi ad uno specialista.

ASMA IN ETÀ PRESCOLARE

Caratteristiche che fanno sospettare asma in bambini ≤5 anni

Tosse: tosse non produttiva ricorrente o persistente che può peggiorare la notte o può essere accompagnata da respiro sibilante e/o dispnea. La tosse può essere in-

dotta da esercizio fisico, risate, pianto o esposizione al fumo di tabacco in assenza di infezioni respiratorie.

Respiro sibilante: respiro sibilante ricorrente, inclusi sibili durante il sonno o scatenati da esercizio, risate, pianto o esposizione a fumo di tabacco o inquinamento aereo.

Difficoltà nel respirare oppure respiro corto o con affanno: indotto dall'esercizio fisico, risate o pianto.

Ridotta attività fisica: il bimbo non corre, gioca o ride con la stessa intensità degli altri bambini; si stanca presto mentre cammina.

Anamnesi: altre malattie allergiche (dermatite atopica o rinite allergica); parenti di primo grado affetti da asma.

Trial terapeutici con basse dosi di CSI e SABA al bisogno: miglioramento clinico nei 2-3 mesi di trattamento di controllo e peggioramento quando il trattamento viene interrotto (Fig. 5).

Diagnosi differenziale di asma nei bambini ≤5 anni

Ricorrenti infezioni virali delle vie respiratorie: soprattutto tosse, congestione per <10 giorni; respiro sibilante di solito lieve; mancanza di sintomi tra le varie infezioni.

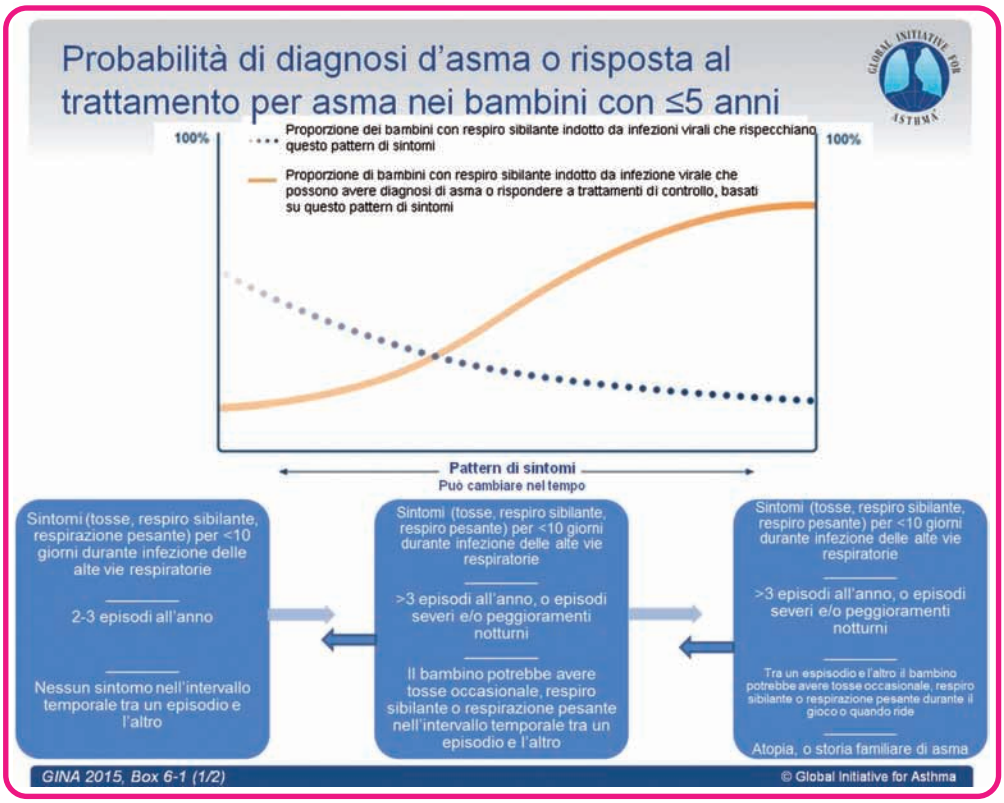

Figura 5: *Probabilità di diagnosi d'asma in bambini di età <5 anni.*

Reflusso gastro-esofageo: tosse durante l'alimentazione; infezioni polmonari ricorrenti; vomita facilmente soprattutto dopo pasti abbondanti; scarsa risposta ai farmaci per l'asma.

Aspirazione di corpo estraneo: tosse improvvisa grave e/o stridore mentre si alimenta o gioca; infezioni polmonari ricorrenti associate a tosse; segni polmonari focali alle metodiche di imaging.

Tracheomalacia o broncomalacia: respiro rumoroso quando piange o mangia o durante URTIs; tosse secca; retrazione inspiratoria o espiratoria; sintomi spesso presenti fin dalla nascita; scarsa risposta al trattamento dell'asma.

Tubercolosi: respiro rumoroso e tosse persistenti; febbre che non risponde agli antibiotici comuni; linfoadenomegalia; scarsa risposta al broncodilatatore o CSI; contatto con persone affette da TBC.

Malattia cardiaca congenita: soffi cardiaci; cianosi durante l'alimentazione; ritardo di crescita; tachicardia; tachipnea o epatomegalia; scarsa risposta a farmaci per l'asma.

Fibrosi cistica: tosse subito dopo la nascita; infezioni polmonari ricorrenti; ritardo di crescita (malassorbimento); feci voluminose e grasse.

TERAPIA

Terapia dell'attacco acuto

Si basa sulla valutazione del bambino per eventuali altre diagnosi, fattori di rischio e gravità (Figg. 6 e 7).

Il farmaco d'elezione è il **salbutamolo, 100 mcg 2-6-10 puff (in base all'età) di pMDI + spacer o 2,5 mg con nebulizzatore (Fig. 8),** ripetutamente per la prima ora se necessario.

Monitorare la saturazione d'ossigeno (94-98%).

Terapia per il controllo dell'asma

Per ottenere i migliori risultati possibili, dovrebbe essere iniziata il più presto possibile, dopo la conferma diagnostica di asma.

Quando indicato, il trattamento precoce con bassa dose di CSI porta ad una migliore funzione polmonare rispetto a quando i sintomi sono stati presenti per più di 2-4 anni. I pazienti che non assumono CSI e che soffrono di una grave riacutizzazione, inoltre, hanno una funzione polmonare a lungo termine più bassa rispetto a coloro che hanno iniziato un trattamento di CSI.

Prima di iniziare il trattamento per il controllo dell'asma

- Verificare la diagnosi d'asma, se possibile;
- valutare il controllo dei sintomi e i fattori di rischio, inclusa la funzionalità respiratoria;
- considerare i fattori che influenzano la scelta terapeutica in ogni paziente;
- assicurarsi che il paziente può utilizzare l'inalatore correttamente;
- programmare un appuntamento per una visita di follow-up.

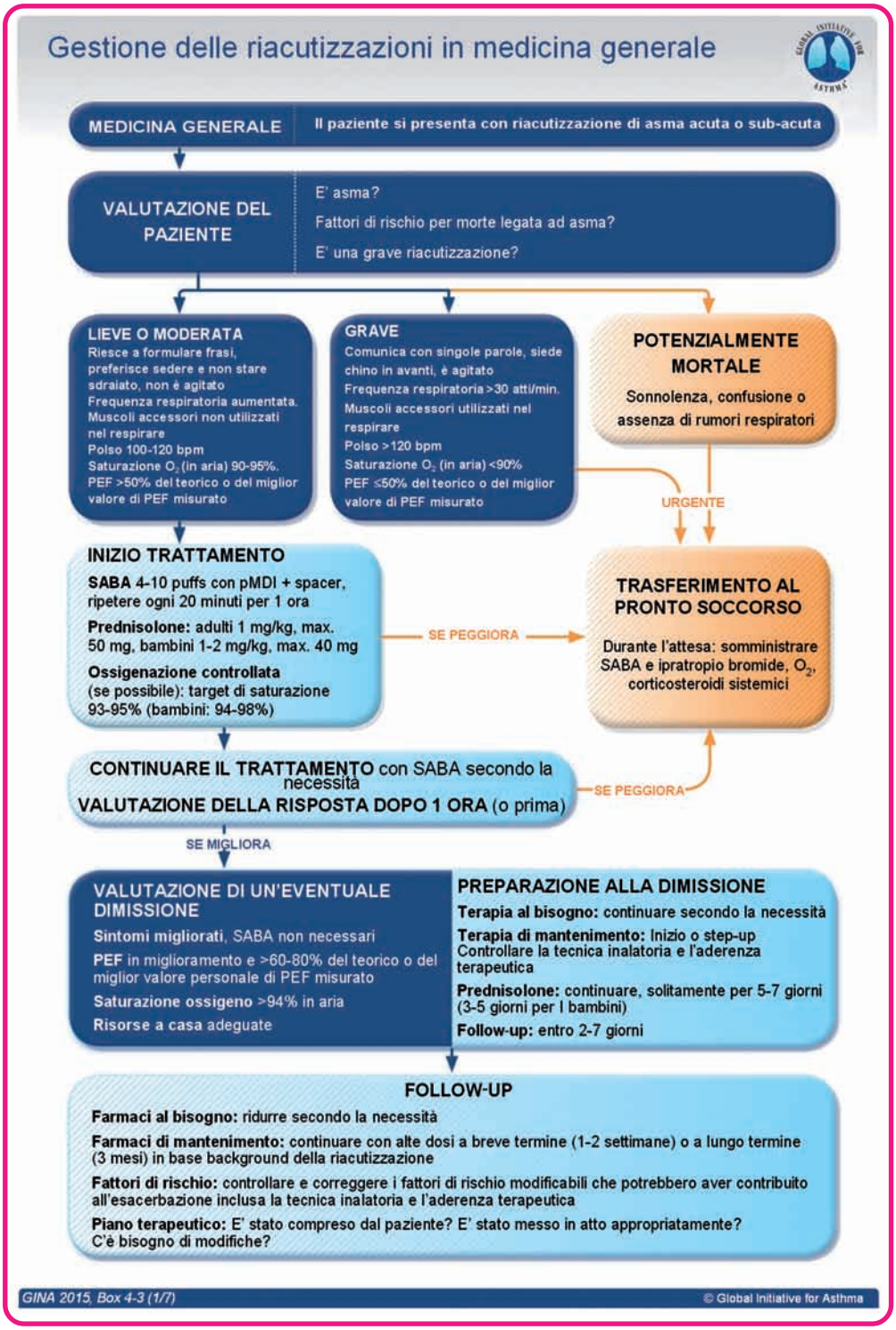

Figura 6: *Gestione attacco acuto di asma nel bambino di età >5 anni.*

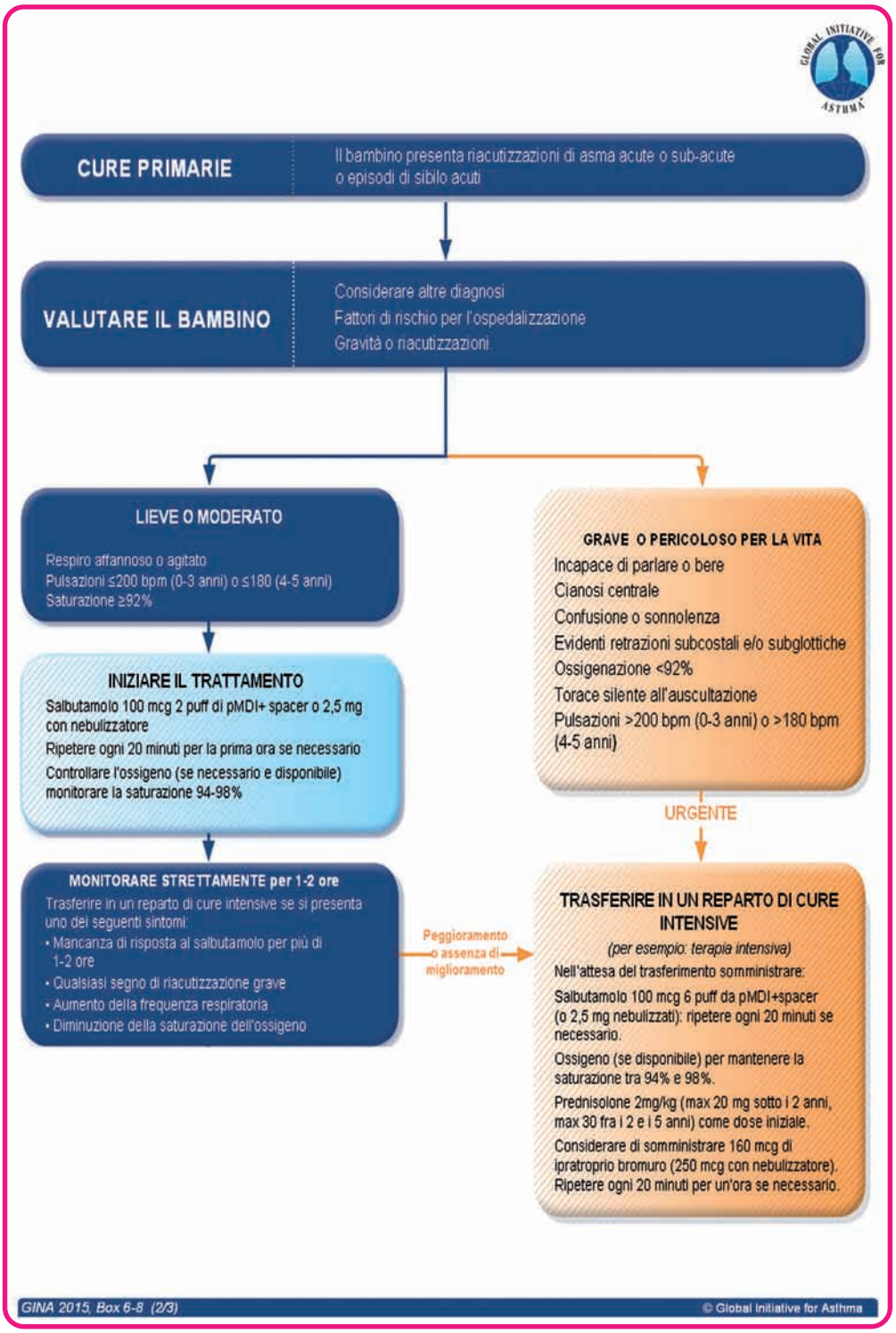

Figura 7: *Gestione attacco acuto di asma nel bambino di età <5 anni.*

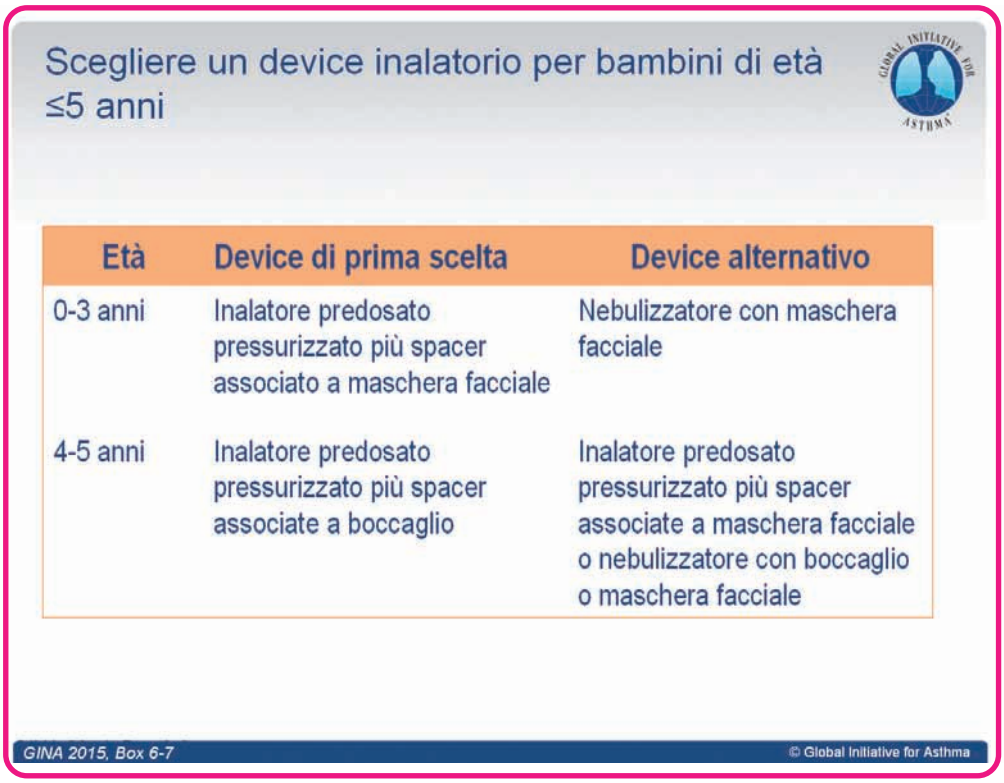

Figura 8: *Devices inalatori per bambini di età <5 anni.*

Approccio iniziale

Per la valutazione della potenza e le tabelle di conversione dei diversi CSI si rimanda al capitolo "Terapia e prevenzione in allergologia pediatrica".

Una dose bassa e regolare di CSI è consigliabile per i pazienti con:

- sintomi di asma più di due volte al mese,
- risvegli a causa di asma più di una volta al mese,
- eventuali sintomi di asma insieme a fattori di rischio che inducono riacutizzazioni (ad esempio che hanno necessitato corticosteroidi orali (CSO) negli ultimi 12 mesi,
- basso FEV1; un qualsiasi ricovero in terapia intensiva per asma).

Iniziare con dosaggio più alto (ad esempio dose medio/alta di CSI, o CSI/LABA) se il paziente ha sintomi invalidanti di asma quasi tutti i giorni o qualora vi sia interruzione del sonno una volta o più a settimana, soprattutto se vi sono eventuali fattori di rischio di riacutizzazioni.

Se la presentazione iniziale di asma è grave e non controllata o con una riacutizzazione, somministrare un breve ciclo di corticosteroidi orali (CSO) e iniziare il trattamento regolare di controllo (ad esempio alta dose di CSI, o dose media di CSI + LABA).

Schemi terapeutici per steps e per età, mettendo a confronto due Linee Guida internazionali

STEP 1

	GINA 2015	BTS-SIGN 2014
>5 anni	**SABA al bisogno senza farmaci di controllo** (è indicato solo in caso di sintomi, meno di 2 volte/settimana, **senza** risvegli notturni **per** asma, **senza** riacutizzazioni nell'ultimo anno e **con un** FEV1 normale). **Altre opzioni:** dosi regolari di CSI a basso dosaggio per i pazienti con fattori di rischio di riacutizzazioni **o asma da esercizio fisico.**	SABA al bisogno senza farmaci di controllo.
<5 anni	SABA al bisogno senza farmaci di controllo.	SABA al bisogno senza farmaci di controllo.

STEP 2

	GINA 2015	BTS-SIGN 2014
>5 anni	**Dosaggio basso regolare di CSI + SABA al bisogno.** **Altre opzioni:** gli antileucotrieni (LTRA) sono meno efficaci rispetto a CSI; CSI + LABA migliora più rapidamente sintomi e FEV1 rispetto a CSI in monoterapia ma è più costoso e il tasso di riacutizzazione è simile. Solo in caso di asma allergico stagionale, iniziare CSI immediatamente ed interrompere il trattamento 4 settimane dopo la fine dell'esposizione.	Dosaggio basso regolare di CSI più SABA al bisogno. Altri farmaci se i CSI non possono essere usati.
<5 anni	**Dosaggio basso regolare di CSI + SABA al bisogno.** **Altre opzioni:** dipendono dal pattern sintomatologico. • **Asma persistente:** terapia regolare con antagonisti dei recettori dei leucotrieni (LTRA) porta ad una modesta riduzione dei sintomi e dell'uso di CSO se comparata con placebo. • **Sibili intermittenti indotti da infezioni virali:** terapia **regolare** con LTRA migliora gli outcomes ma non **riduce** il rischio di riacutizzazioni. • **Sibili continui indotti da infezioni virali associate a sintomi:** considerare CSI al bisogno non prima di tentare un trattamento regolare con CSI.	Dosaggio basso regolare di CSI o LTRA se CSI non possono essere usati.

STEP 3

	GINA 2015	BTS-SIGN 2014
>5 anni	**Basso dosaggio CSI + LABA* come terapia di mantenimento più SABA al bisogno**. **Salmeterolo utilizzabile >4 anni; formoterolo utilizzabile dopo 6 anni.* **Altre opzioni:** dosaggio medio di CSI. **Bambini (6-11 anni):** dosaggio medio di CSI. **Altre opzioni:** dosaggio basso CSI + LABA.	**Aggiungere LABA** e valutare il controllo dell'asma. 1. **Buona risposta al LABA**: continuare il LABA. 2. **Miglioramento ma controllo non ancora adeguato**: mantenere il LABA + dosaggio medio CSI. 3. **Nessun miglioramento con il LABA:** dosaggio medio di CSI ed, in caso di insuccesso, + LTRA o teofillina.
<5 anni	**Dose media di CSI + SABA inalatori al bisogno.** **Altre opzioni:** aggiunta di LTRA a una bassa dose di CSI (sulla base su dati di bambini più grandi).	LTRA + CSI 200-400 mcg BDP o equivalenti.

STEP 4

	GINA 2015	BTS-SIGN 2014
>5 anni	**Dosaggio medio di CSI/LABA come terapia di mantenimento più SABA al bisogno.** **Altre opzioni:** dosaggio alto di CSI + LABA, ma più effetti collaterali e pochi ulteriori benefici; un farmaco di controllo aggiuntivo, come LTRA. **Bambini (6-11 anni):** rivolgersi alla gestione ed ai consigli di un esperto.	**Alto dosaggio di CSI, fino a 800 mcg/die.**
<5 anni	**Prima linea:** continuare il trattamento di controllo e rivolgersi alla gestione di uno specialista. **Altre opzioni** (preferibilmente dopo una consulenza specialistica). • **Dosi più alte e/o più frequenti di CSI** (per alcune settimane). • **Aggiungere LTRA, teofillina o basse dosi di CSO** (solo per alcune settimane). • Aggiungere alla terapia di controllo giornaliera di CSI, terapia con **CSI ad intermittenza** se le riacutizzazioni sono il problema principale. • **CSI + LABA non è raccomandato a quest'età.**	**Invio al 2°-3° livello.**

STEP 5

	GINA 2015	BTS-SIGN 2014
>5 anni	Rivolgersi ad indagini di uno specialista e associare trattamento aggiuntivo. I trattamenti aggiuntivi includono anticorpi anti-IgE (omalizumab) per asma allergico grave. **Altre opzioni:** alcuni pazienti possono trarre beneficio da bassi dosi di CSO ma si riscontrano importanti effetti collaterali sistemici a lungo termine.	**Basse dosi di CSO + mantenere alte dosi di CSI.** **Invio al 2°-3° livello.**

Dopo aver iniziato il trattamento

- Valutare la risposta dopo 2-3 mesi, o in base al tipo di urgenza,
- aggiustamento terapeutico (incluso trattamenti non farmacologici),
- considerare uno step-down terapeutico quando l'asma è ben controllato per 3 mesi.

La frequenza delle visite dipende dal livello iniziale del controllo del paziente, dalla risposta ai trattamenti precedenti e dalla capacità e collaborazione del paziente nell'iniziare un trattamento autogestito seguendo un piano terapeutico.

Dopo una riacutizzazione, deve essere programmata una visita di controllo entro una settimana.

Step-up terapeutico (incremento nel trattamento)

L'asma è una condizione variabile e può essere necessario un adattamento periodico della terapia.

Incremento sostenuto (per minimo 2-3 mesi): nel caso che sintomi o riacutizzazioni persistano nonostante un trattamento di controllo da 2-3 mesi, valutare i seguenti problemi prima di considerare un incremento del dosaggio: tecnica inalatoria non corretta; aderenza terapeutica non adeguata; fattori di rischio modificabili, per esempio il fumo; eventuali comorbidità, per esempio rinite allergica.

Incremento a breve termine (per 1-2 settimane): per esempio durante infezioni virali o esposizione ad allergeni.

Aggiustamento della terapia giorno dopo giorno: da parte del paziente in caso di prescrizione di basse dosi di beclometasone/formoterolo o budesonide/formoterolo come terapia di mantenimento o al bisogno.

Step-down terapeutico (riduzione del trattamento)

Si considera una riduzione del trattamento una volta ottenuto e mantenuto per 3 mesi un buon controllo dell'asma, per cercare il più basso livello di trattamento che controlli sia i sintomi che le riacutizzazioni e con minimi effetti collaterali.

E' importante:

- scegliere un momento appropriato per lo step-down della terapia (assenza di infezioni respiratorie, pazienti non in viaggio);
- effettuare uno step-down terapeutico attraverso formulazioni che possono ridurre il dosaggio di CSI del 25-50% a intervalli di 2-3 mesi.

Piano terapeutico scritto

Tutti i pazienti dovrebbero avere un piano terapeutico scritto che dovrebbe includere:

- i farmaci che il paziente usa di solito;
- quando e come aumentare il farmaco al bisogno, o quello di controllo, oppure iniziare il CSO;
- come accedere alle cure mediche se i sintomi peggiorano nonostante il trattamento.

ASMA NEGLI ADOLESCENTI

Gli adolescenti sono definiti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come giovani di età compresa tra 10 e 19 anni.

L'asma è comune tra gli adolescenti e spesso sotto-diagnosticato a causa della sottostima dei sintomi, che non differiscono da quelli nelle altre fasce d'età.

Comune, negli adolescenti, l'asma esercizio-indotto, da differenziare con l'iperventilazione e lo scarso allenamento.

I ragazzi devono essere visti anche da soli, senza i genitori, per poter discutere confidenzialmente.

Devono essere allertati sui danni da fumo ed occorre discutere delle attività lavorative che possono peggiorare l'asma.

E' necessaria un'integrazione dei servizi di assistenza primaria con la scuola.

La transizione verso i servizi degli adulti, infine, è importate per tutti gli adolescenti con asma, non soltanto quelli con forme gravi: è un processo che deve cominciare presto, deve essere programmato e deve coinvolgere il ragazzo in modo appropriato alla sua età ed al suo sviluppo.

Bibliografia

- Boulet LP, FitzGerald JM, Levy ML, Cruz AA, Pedersen S, Haahtela T et al. A guide to the translation of the Global Initiative for Asthma (GINA) strategy into improved care. Eur Respir J 2012; 39: 1220-1229.
- Boulet LP, FitzGerald JM, Reddel HK. The revised 2014 GINA strategy report: opportunities for change. Curr Opin Pulm Med 2015; 21: 1-7.
- European Respiratory Society. The European lung white book 2013. www.erswhitebook.org. 8th January 2015.

- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2015. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015.pdf 20th May 2015.
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention: online appendix.2015. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Appendix2015May19.pdf. 20th May 2015.
- SIGN 141. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline October 2014. https://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines-and-quality-standards/asthma-guideline/

RINOCONGIUNTIVITE

Giuseppe Pingitore, Massimo Landi,
Daniele Ghiglioni, Gianluigi Marseglia

La rinocongiuntivite allergica è una patologia della mucosa nasale e congiuntivale indotta da un'infiammazione IgE-mediata conseguente all'esposizione allergenica. La rinite allergica, in particolare, è un problema sanitario globale: colpisce dal 5 al 35% della popolazione, condiziona la vita sociale dei pazienti influendo sul rendimento scolastico e lavorativo ed, infine, determina costi economici rilevanti.

Le due patologie spesso coesistono: anche se da un lato è possibile avere una sintomatologia prevalentemente rinitica senza sintomi congiuntivali, è improbabile che si verifichi la situazione inversa.

Fatta questa premessa, per completezza, le due patologie verranno trattate separatamente.

RINITE ALLERGICA

Sintomi

Sintomi tipici della rinite allergica sono: rinorrea, ostruzione nasale, prurito nasale, starnutazione; quando vi è anche la presenza della sintomatologia congiuntivitica questa è caratterizzata da lacrimazione e prurito oculare. I sintomi sono reversibili spontaneamente o con appropriato trattamento.

La rinite allergica è classificata in base alla frequenza e alla severità dei sintomi, secondo il seguente schema.

Frequenza dei sintomi

Intermittente

- Sintomi presenti in < di 4 giorni/settimana o per < di 4 settimane.

Persistente

- Sintomi presenti in > di 4 giorni/settimana e per > di 4 settimane.

La maggior parte delle riniti si colloca tra le persistenti in quanto anche in caso di pollini "stagionali brevi" la flogosi allergica minima persistente può mantenersi anche dopo il periodo pollinico "spegnendosi" quindi lentamente.

Occorre inoltre ricordare che raramente il paziente è monosensibile per cui spesso si sovrappongono periodi pollinici diversi.

Severità dei sintomi

Lieve

Tutte le seguenti:

- sonno conservato,
- nessuna limitazione delle attività quotidiane,
- nessuna limitazione nell'attività scolastica,
- sintomi non fastidiosi.

Moderata-grave

Uno o più dei seguenti:

- sonno disturbato,
- limitazione delle attività quotidiane,
- limitazione nell'attività scolastica,
- sintomi gravi.

Gli allergeni più frequentemente in causa sono le graminacee, la parietaria, l'artemisia, l'ambrosia, l'olivo, la betulla con prevalenze diverse in base alla distribuzione geografica ed infine gli acari e gli animali domestici.

Come abbiamo detto la rinite allergica rappresenta un problema mondiale in tutte le fasce di età. La prevalenza in Italia ai 6-7 anni è del 6,3% salendo al 15,6% dai 13 ai 14 anni dimostrando un trend in crescita.

Un aspetto estremamente importante in ambito pediatrico è la progressione e/o la coesistenza con l'asma; è pertanto estremamente importante che il bambino con rinocongiuntivite allergica abbia una diagnosi ed una terapia precoce per interferire sulla progressione della malattia allergica, la cosiddetta "marcia allergica". Nel contempo deve essere valutata l'eventuale coesistenza dell'asma di cui la rinocongiuntivite spesso non è che la punta dell'iceberg.

Classificazione

L'ampia classificazione delle riniti nell'adulto si riduce notevolmente nel bambino in cui le forme **infettive** e quelle **allergiche** rappresentano la maggioranza della patologia; nel bambino in età prescolare sono più frequenti le forme infettive e successivamente quelle allergiche (Fig. 1).

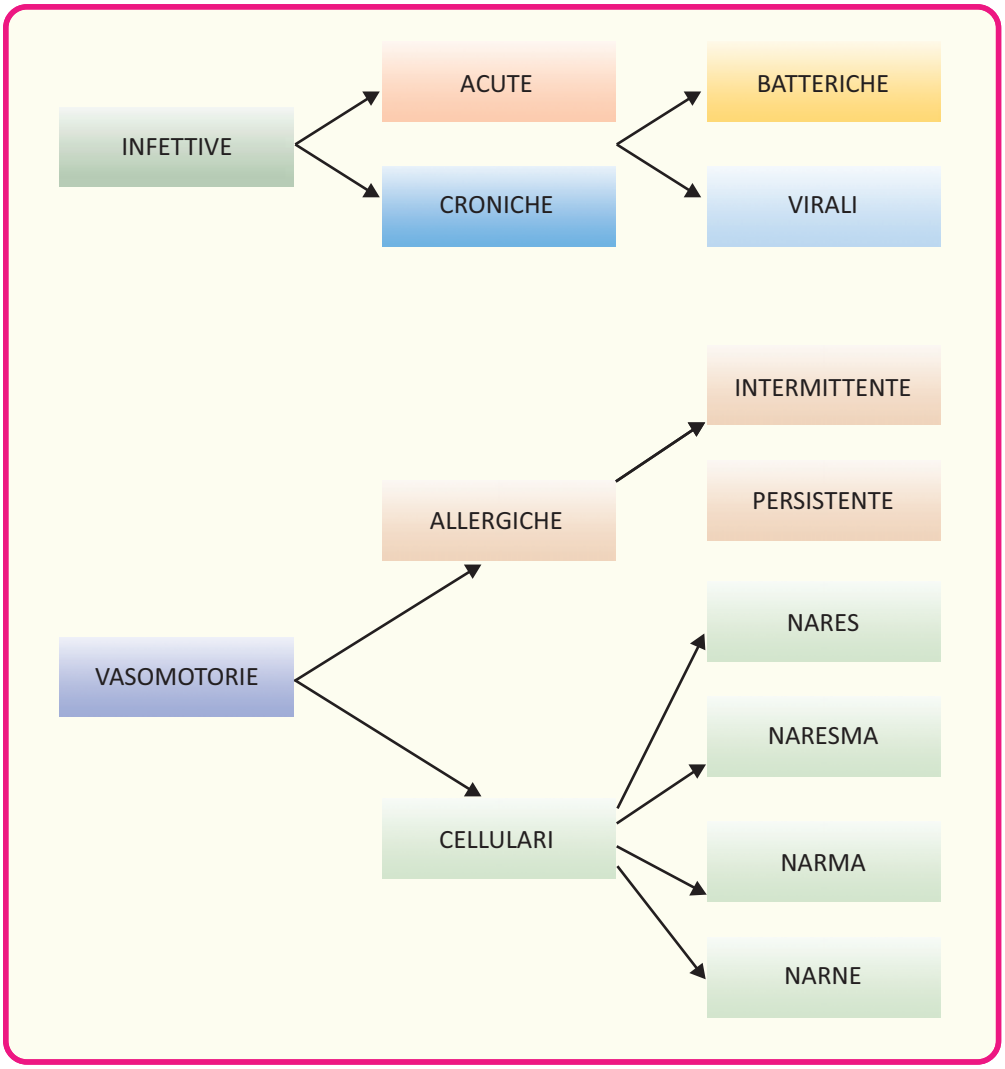

Figura 1

DIAGNOSI

In molti casi **un'accurata anamnesi familiare e personale** può orientare la diagnosi.

La diagnosi di rinite allergica si basa sulla concordanza tra dati clinici suggestivi e test diagnostici che dimostrino un meccanismo IgE-mediato. I **test cutanei (skin prick test)** rappresentano l'indagine diagnostica di primo livello per la facile applicabilità, sensibilità, specificità e costo economico contenuto. La **ricerca di IgE allergene-specifiche** su siero potrà essere indicata in caso di discordanza tra anamnesi e test cutanei, o marcato dermografismo o dermatite atopica diffusa o ancora in pazienti in terapia con farmaci antistaminici.

Altri accertamenti possono essere presi in considerazione per la diagnosi differenziale in particolare **l'endoscopia nasale a fibre ottiche** o la **citologia nasale** che riveste particolare utilità in campo pediatrico, sia per la non invasività della metodica, sia per le importanti informazioni cliniche (diagnosi differenziale con riniti cellulari e monitoraggio clinico).

La diagnostica per immagini può essere utile, ma in genere non è necessaria.

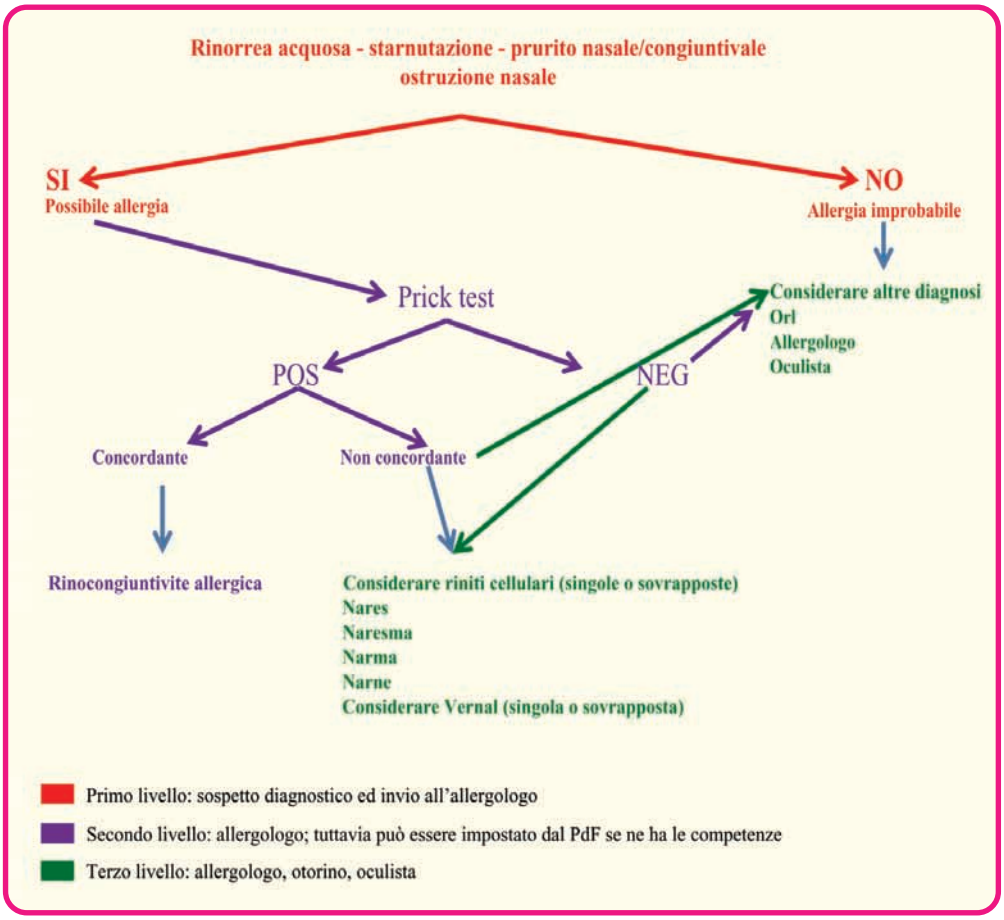

Figura 2: *Algoritmo diagnostico (Mod. da ARIA Italia 2015).*

Gestione e terapia

La gestione della rinite allergica deve essere basata su:

- allontanamento dell'allergene,
- terapia farmacologica,
- immunoterapia antigene specifica,
- educazione del paziente.

Prevenzione ambientale

Evitare l'esposizione allergenica dovrebbe essere sempre parte integrante della strategia di gestione di ogni patologia a patogenesi allergica; le misure da adottare variano secondo l'allergene in causa. Gli studi disponibili ad oggi non sono sempre concordanti sull'utilità di questa misura.

Una revisione conclude che l'uso di acaricidi o di misure intensive di pulizia delle camere da letto possono essere di qualche utilità nel ridurre i sintomi e possono quindi essere suggerite se lo si ritiene appropriato e afferma che è improbabile che l'uso dei soli coprimaterassi e copricuscini antiacaro risulti efficace.

Un recente "practice parameter" sull'argomento suggerisce di avere un **approccio globale** comprendendo il controllo dell'umidità e della ventilazione dell'ambiente, l'uso di adeguati coprimaterassi e copricuscini e di aspirapolveri con filtri HEPA. Non sono invece raccomandati gli acaricidi.

Terapia farmacologica

La terapia farmacologica della rinite allergica deve essere impostata considerando la severità e la durata dei sintomi, l'efficacia, la disponibilità e il costo dei farmaci e le scelte del paziente.

E' proposto un **approccio graduale** in base alla severità e alla durata dei sintomi. Occorre ricordare che gli antistaminici agiscono prevalentemente sul sintomo, rinorrea e prurito nasale mentre gli steroidi sul sintomo ostruzione. Gli antistaminici e gli steroidi topici nasali sono pertanto i farmaci cardine della terapia della rinite allergica.

Antistaminici

Gli antistaminici orali di seconda generazione (**loratadina, cetirizina, desloratadina, levocetirizina, ebastina**) sono raccomandati per il trattamento della rinite allergica e della congiuntivite allergica in adulti e bambini. Gli antistaminici di seconda generazione sono efficaci su rinorrea, starnuti e prurito. Alcuni di essi possiedono attività antinfiammatorie e agiscono in parte anche sull'ostruzione.

Gli antistaminici topici possono essere utilizzati sopra i 12 anni anche in associazione unica con steroide.

Corticosteroidi topici nasali

Gli steroidi nasali sono raccomandati per il trattamento della rinite allergica in adulti e bambini; essi sono i farmaci più efficaci nella rinite allergica. I corticosteroidi nasali sono efficaci sull'ostruzione. Il massimo effetto richiede 24-48 ore, ma possono agire sui sintomi già a partire dalle 12 ore circa.

I più recenti corticosteroidi nasali (**mometasone furoato e fluticasone furoato**) hanno mostrato di poter migliorare anche gli eventuali sintomi oculari concomitanti. Sono utilizzabili dai 6 anni (Tab. 1).

Antileucotrienici

Gli antileucotrienici possono essere utilizzati nel trattamento della rinite allergica se coesistono sintomi di asma bronchiale; nella terapia della rinite allergica hanno

efficacia inferiore agli steroidi topici; possono migliorare il beneficio ottenuto con la terapia con antistaminici e/o steroidi topici. Il profilo di sicurezza è ottimale. Il rapporto costo-beneficio deve essere considerato caso per caso.

Tabella 1

Steroidi nasali: dosi raccomandate in pediatria

Molecola	Mometasone furoato	Fluticasone furoato	Fluticasone propionato	Budesonide	Beclometasone dipropionato
Biodisponibilità	<1%	≤1%	≤1%	11%	20%
Rapidità azione	7-11 ore	8 ore	8 ore	Da 24 ore a 2-3 giorni	2-3 giorni
Numero di erogazioni	60; 140	60; 120	60; 120	50; 100	100
Mcg per erogazione	50	27,5	50	50	100
Età	>6 anni	>6 anni	>4 anni	>6 anni	>6 anni
Dosaggio	50 mcg/die per narice	27,5 mcg/die per narice	50 mcg/die per narice	200 mcg/die per narice	200 mcg/die per narice
E.I. più frequenti	Cefalea, epistassi, faringite, bruciore al naso, irritazione e ulcerazione del naso	Epistassi, ulcerazione nasali, cefalea	Epistassi, secchezza/ irritazione naso e gola, alterazioni olfatto e gusto, cefalea	Epistassi, irritazione nasale, starnuti, reazioni cutanee	Epistassi, secchezza/ irritazione naso e gola, alterazioni olfatto e gusto, glaucoma, reazioni cutanee

Decongestionanti topici e per via generale

I decongestionanti topici possono essere usati (sopra i 12 anni), solo per brevi periodi, se l'ostruzione nasale è molto severa.

Immunoterapia specifica (ITS)

L'ITS è il solo trattamento che permette di alterare il corso naturale della rinite allergica e di ottenere la remissione per lungo tempo.

L'ITS può essere somministrata per via sottocutanea (SCIT) o sublinguale (SLIT).

La prescrizione dell'ITS richiede una precisa diagnosi di malattia IgE-mediata valutando la correlazione tra sensibilizzazione e sintomi.

E' pertanto opportuno:

- accertare un meccanismo IgE-mediato e una chiara relazione causale tra esposizione all'allergene e sintomi;
- escludere altri fattori scatenanti;
- determinare la gravità dei sintomi;
- considerare la risposta alla farmacoterapia;
- disporre di estratto standardizzato di cui sia stata dimostrata l'efficacia;
- valutare l'assenza di controindicazioni (trattamento con betabloccanti, malattie immunologiche sistemiche, asma grave);
- stimare i costi.

Recentemente sono stati registrati due estratti sublinguali per le graminacee, prescrivibili in fascia A su prescrizione specialistica.

Medicine alternative/complementari

Non vi è alcuna prova definitiva o convincente di efficacia in pazienti con rinite allergica per le medicine complementari e nessuna raccomandazione è posta per l'agopuntura, l'omeopatia e la fitoterapia.

LE CONGIUNTIVITI ALLERGICHE

Le congiuntiviti allergiche rappresentano uno dei più comuni disturbi oculari riscontrabili nella pratica clinica, interessando oltre il 20% della popolazione. Il termine "congiuntivite allergica" include un insieme di patologie infiammatorie, a carico delle congiuntive, a patogenesi immunologica. Si distinguono forme a:

- **decorso acuto:** congiuntivite allergica stagionale (SAC) e congiuntivite allergica perenne (PAC), nelle quali il meccanismo patogenetico è esclusivamente IgE-mediato;
- **decorso cronico:** cheratocongiuntivite atopica (AKC), cheratocongiuntivite vernal (VKC) e congiuntivite giganto-papillare (GPC), dovute a meccanismi che coinvolgono solo in parte le IgE (AKC e VKC) o per nulla (GPC) (Tab. 2).

CONGIUNTIVITI ALLERGICHE IgE-MEDIATE

Sono in assoluto le forme di più frequente riscontro e la forma stagionale (SAC), legata all'azione dei pollini atmosferici, rappresenta il 50% di tutte le congiuntiviti. La forma perenne (PAC) si associa a sensibilizzazione allergica verso allergeni inalanti presenti per gran parte dell'anno (acari, pelo di animali). La maggior parte delle congiuntiviti perenni presenta aggravamenti stagionali.

Sono colpite tutte le età, con un picco tra i 15 e i 20 anni.

Queste congiuntiviti sono comunemente associate alla presenza dei sintomi nasali (rinocongiuntiviti allergiche, RCA) e i sintomi oculari sono generalmente bilaterali.

Tabella 2

Diagnosi differenziale delle congiuntiviti allergiche

DENOMINAZIONE	EZIOLOGIA	ETA' ESORDIO	CLINICA	SOSPETTO DIAGNOSTICO	DIAGNOSI	TERAPIA LOCALE	PROGNOSI
C. Allergica stagionale (SAC)	Pollini IgE-mediata	Tutte le età	Primaverile + rinite	Clinica	Positività IgE specifiche	Antistaminici Cromoni Dual Action Agents	Sempre buona
C. Allergica perenne (PAC)	Acari, animali IgE-mediata		Pluristagionale + rinite				
Cheratocongiuntivite vernal (VKC)	Sconosciuta (HLA A 19)	Prima decade	Primaverile-estiva (M/F=3/1) Atopia 50%	Estiva Resistente Coinvolge la cornea	Papille giganti tarsali superiori Papille al limbus	Cortisonici Ciclosporina Tacrolimus	Guarigione pubertà Possibili esiti
Cheratocongiuntivite atopica (AKC)	Sconosciuta	13-19 anni	Invernale-estiva Eczema 95%	Età adulta Eczema Clinica	Eczema palpebre Papille tarsali inferiori Papille al limbus	Cortisonici Ciclosporina Tacrolimus	Guarigione IV-V decade Possibili esiti (cataratta)
Congiuntivite gigantopapillare (GPC)	Corpi estranei (lenti, suture) (Th2)	Giovani adulti	Prurito Secrezione Annebbiamento	Clinica Lenti a contatto	Papille tarsali Opacità tarsali Cheratite puntata	Rimozione lenti Antiflogosi	Buona con rimozione

I **sintomi** tipici sono: prurito, iperemia ed edema congiuntivale (chemosi), edema periorbitale, fino alla chiusura dell'occhio, lacrimazione, fotofobia. La gravità della sintomatologia è legata all'intensità dell'esposizione. Raro è il coinvolgimento della cornea e rarissimi i danni permanenti del visus. Possibili, ma non frequenti, le complicanze infettive, sia batteriche che virali.

PAC e SAC sono tipiche reazioni da ipersensibilità mediata dalle mastcellule; infatti si ritrovano elevati livelli di IgE nel siero (nel 78%) e nelle lacrime (nel 96%).

Terapia

I cardini della terapia sono:

- prevenzione ambientale (acari, pollini, muffe, pelo di animali);
- terapia farmacologia;
- immunoterapia specifica (ITS, se indicata, vedi rinite allergica).

La **terapia farmacologia** di SAC e PAC è una terapia sintomatica e si basa sull'utilizzo di farmaci sia locali che sistemici.

Gli antistaminici topici (**azelastina, levocabastina, emedastina**) sono i farmaci di prima scelta, sia per la maggiore rapidità di azione che per l'assenza di effetti collaterali. Si possono usare nei bambini a partire dall'età di 3-4 anni, nei periodi sintomatici. Sono generalmente sufficienti due applicazioni al giorno (una goccia per occhio).

Rientrano nel gruppo degli antistaminici anche i cosiddetti Double Action Agents (**chetotifene, olopatadina**), in quanto oltre all'azione antistaminica svolgono un effetto stabilizzante sulle membrane dei mastociti. Anche questi ultimi si possono usare tranquillamente nei bambini a partire dai 3 anni d'età, agli stessi dosaggi.

Nei casi in cui la terapia topica non sia tollerata o non risulti efficace si utilizzano gli antistaminici per via orale, di seconda generazione (**loratadina, cetirizina, desloratadina, levocetirizina, ebastina**).

I farmaci vasocostrittori o decongestionanti (**nafazolina, tetrizolina**, ecc.) non hanno indicazione nel trattamento delle congiuntiviti allergiche a causa della loro breve durata d'azione (<2 ore), e del maggior rischio di effetti collaterali locali (iperemia rebound, congiuntivite follicolare, occlusione lacrimale) e, raramente, sistemici (ipertensione arteriosa).

I cortisonici per uso topico (**betametasone, desametasone, clobetasone**) sono agenti antinfiammatori potenti ed efficaci. La capacità di penetrare nella camera anteriore dell'occhio, tuttavia, e il conseguente rischio di effetti collaterali (cataratta, glaucoma) ne sconsigliano l'utilizzo se non per brevi periodi (5-6 giorni) e solo per le forme più gravi e che non rispondono ai farmaci di prima scelta.

I cortisonici per via sistemica non hanno un'efficacia maggiore dei colliri e non dovrebbero essere impiegati nel trattamento delle congiuntiviti allergiche.

La cheratocongiuntivite vernal (VKC) è una malattia infiammatoria cronica che interessa il segmento anteriore dell'occhio (cornea e congiuntiva tarsale superiore e bulbare). E' considerata una malattia rara e i Quaderni di Orphanet la riportano con una frequenza di 2,1 su 10.000 abitanti in Europa. Non è nota l'eziologia, mentre la familiarità è stata riscontrata finora nel 5-8% dei casi. La patogenesi non è ancora chiaramente definita, essendo stati individuati meccanismi IgE-mediati e/o non IgE-mediati: il 50-55% dei pazienti risulta atopico. La malattia inizia nella prima decade di vita, tende a migliorare con la pubertà e a risolversi generalmente entro la seconda decade di vita. E' più frequente nel sesso maschile: M/F=3/1. La VKC è stagionale: inizia generalmente in primavera (da qui il termine anglosassone Vernal = primaverile), tende a peggiorare in estate e persiste spesso fino all'autunno. In alcuni casi persiste per tutto l'anno con attenuazione della sintomatologia in inverno. E' più diffusa nelle aree a clima caldo e temperato.

I **sintomi** tipici sono: prurito, fotofobia, bruciore, lacrimazione, sensazione di corpo estraneo, aggravati da luce intensa e condizioni meteorologiche sfavorevoli.

I segni oculari, oltre all'intensa iperemia, sono:

- le papille giganti a livello della congiuntiva tarsale superiore (forma tarsale), frequentemente associate a essudato biancastro vischioso;
- gli infiltrati perilimbari, o noduli di Trantas (forma limbare).

Il prurito e il conseguente sfregamento degli occhi con le mani favoriscono le sovrainfezioni batteriche, ma le complicanze più temute sono, a carico della congiuntiva, possibili cicatrici con fibrosi subepiteliale, aderenze palpebrali (sinblefaron), ptosi palpebrale, mentre, a carico della cornea, la cheratite punctata, che può degenerare in ulcere corneali a scudo, l'astigmatismo, il cheratocono e la neovascolarizzazione corneale.

La **terapia** si avvale di antistaminici, cromoni, FANS spesso con scarso beneficio, mentre è sicura l'efficacia dei cortisonici generalmente per via locale, ma a volte anche per os. I cortisonici, in caso di utilizzo prolungato, espongono al rischio di effetti collaterali (ipertensione oculare, glaucoma, cataratta), che hanno indotto a ricercare altri farmaci utili allo scopo: ormai da 15-20 anni si stanno adoperando con ottimi risultati preparazioni galeniche di farmaci ad azione immunomodulante, in particolare ciclosporina all'1-2% in lacrime artificiali o in olio. Nel caso di inefficacia della ciclosporina sono state utilizzate con successo negli ultimi anni anche analoghe preparazioni galeniche di tacrolimus. Gli immunomodulanti per la Vernal sono ancora farmaci off label e pertanto è necessaria la prescrizione medica specialistica con la richiesta ai genitori del consenso informato.

La **cheratocongiuntivite atopica (AKC)**, come la VKC, è un'infiammazione cronica persistente del segmento anteriore oculare, senza evidente stagionalità, che coinvolge anche la congiuntiva tarsale inferiore. La AKC è quasi sempre associata ad atopia e in particolare a dermatite atopica (eczema 95%, asma 87%): d'altra parte il 15-40%

dei pazienti affetti da dermatite atopica è affetto da AKC. Il coinvolgimento della cornea e gli esiti permanenti a carico della cornea e del visus sono più frequenti e più gravi rispetto alla VKC (cataratta nel 10% dei casi a distanza di 10 anni dall'esordio). La malattia può iniziare in età adolescenziale, ma l'età più colpita è compresa tra i 20 e i 50 anni con uguale frequenza nei due sessi.

I **sintomi** caratteristici sono prurito, fotofobia, bruciore, lacrimazione, sensazione di corpo estraneo. La **terapia** si basa sull'uso di cortisonici topici per lunghi periodi e immunomodulatori quali ciclosporina e, ultimamente, tacrolimus per via oculare in preparazioni galeniche.

La **congiuntivite gigante-papillare (GPC)** è una patologia non comune in età pediatrica, dovuta ad una infiammazione della congiuntiva tarsale. La causa dell'infiammazione è per lo più il trauma da corpo estraneo (lenti a contatto, protesi oculari, suture).

I **sintomi**, aggravati da una concomitante allergia, sono prurito, visione offuscata, iniezione congiuntivale, produzione di muco. E' presente ipertrofia delle papille tarsali, ma non così imponente come nella VCK. La patologia è favorita dall'uso prolungato di lenti a contatto, dall'uso di lenti danneggiate o non adeguatamente conservate e pulite.

Cardine della **terapia** è la rimozione delle lenti a contatto, accompagnata dall'uso di colliri antinfiammatori. La **prognosi** è buona.

Bibliografia

- Abelson M. Allergic Diseases of the Eye. WB Saunders. Philadelphia 2000.
- Aït-Khaled N, Pearce N, Anderson HR et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. Allergy 2009 Jan; 64(1): 123-48. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01884.x.
- Bielory L. Differential diagnoses of conjunctivitis for clinical allergist-immunologists. Ann Allergy Asthma Immunol 2007 Feb; 98 (2): 105-14; quiz 114-7, 152.
- Bonini S. Allergic conjunctivitis: the forgotten disease. Chem Immunol Allergy 2006; 91: 110-20.
- Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. J Allergy Clin Immunol 2012 Nov; 130 (5): 1049-62. doi: 10.1016/j.jaci.2012.07.053. Epub 2012 Oct 4.
- Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani C et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 Revision - J Allergy Clin Immunol 2010 Sep; 126 (3): 466-76. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.047.
- Chen JJ, Applebaum DS, Sun GS, Pflugfelder SC. Atopic keratoconjunctivitis: A review. J Am Acad Dermatol 2014 Mar; 70 (3): 569-75.
- Galimberti M, Passalacqua G, Landi M et al. Catching allergy by a simple questionnaire. World Allergy Organ J 2015 Jun 11; 8 (1): 16. doi: 10.1186/s40413-015-0067-y.
- Gazzetta Ufficiale Repubblica Italiana 25/02/2015 e 22/08/2015.
- http://www.progetto-aria.it/
- I Quaderni di Orphanet. Collezione malattie rare. Novembre 2012; Numero 1.

- Kumar S, Gupta N, Vivian AJ. Modern Approach to Managing Vernal Keratoconjunctivitis. Curr Allergy Asthma Rep 2010; 10: 155-162.
- Leonardi A. Management of Vernal Keratoconjunctivitis. Ophthalmol Ther 2013; 2: 73-88.
- Nurmatov U, van Schayck CP, Hurwitz B et al. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis: an updated Cochrane systematic review. Allergy 2012 Feb; 67 (2): 158-65. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02752.x.
- Passalacqua G, Compalati E, Canonica GW. Sublingual Immunotherapy: Clinical Indications in the WAO-SLIT Position Paper. World Allergy Organ J 2010 Jul; 3 (7): 216-9. doi: 10.1097WOX.0b013e3181e8d19c.
- Portnoy J, Miller JD, Williams PB et al. Environmental assessment and exposure control of dust mites: a practice parameter. Ann Allergy Asthma Immunol 2013 Dec; 111 (6): 465-507. doi: 10.1016/j.anai.2013.09.018.
- Pucci N et al. Efficacy and safety of cyclosporine eyedrops in vernal keratoconjunctivitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2002 Sep; 89 (3): 298-303.
- Pucci N, Caputo R, Di Grande L, De Libero C, Mori F, Barni S, di Simone L, Calvani A, Rusconi F, Novembre E. Tacrolimus vs. cyclosporin eyedrops in severe cyclosporin resistant vernal keratoconjunctivitis: a randomized, comparative, double-blind, crossover study. Pediatric Allergy and Immunology 2015; 26: 256-261.
- Pucci N, Novembre E, Lombardi E et al. Atopy and serum eosinophil cationic protein in 110 white children with vernal keratoconjunctivitis: differences between tarsal and limbal forms. Clin Exp Allergy 2003 Mar; 33 (3): 325-30.
- Ricca V, Landi M, Ferrero P et al. Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2000 Jan; 105 (1 Pt 1): 54-7.
- Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Allergy 2013 Sep; 68 (9): 1102-16. doi: 10.1111/all.12235.
- Tufts SJ, Kemeny EM, Dart JKG et al. Clinical features of atopic keratoconjunctivitis. Ophthalmology 1991; 98: 150-8.

ALLERGIE ALIMENTARI

Iride Dello Iacono, Alberto Martelli, Vito Leonardo Miniello

La “prima ondata” delle malattie allergiche, iniziata oltre cinquant’anni orsono, ha riguardato prevalentemente le affezioni respiratorie. Negli ultimi dieci anni, nei Paesi in cui si era registrata l’epidemia respiratoria, quali Australia, Stati Uniti e Gran Bretagna, è stata segnalata una “seconda ondata” di patologia allergica che, questa volta, ha riguardato l’allergia alimentare (AA). Dati sicuri sulla sua prevalenza in Europa sono, però, attualmente carenti.

Le AA “percepite” spesso non sono reali: i dati di autovalutazione, che riportano un’incidenza compresa tra il 12,4% e il 25%, sarebbero confermati dal test di provocazione orale (TPO) solo nell’1,5-3,5% dei casi. In generale l’AA è più frequente in età pediatrica, stimandosi un’incidenza del 5-8% rispetto all’1-2% in età adulta. Dal momento che pochi studi epidemiologici hanno utilizzato il gold standard diagnostico, ossia il TPO in doppio cieco contro placebo, sono necessarie ulteriori ricerche per una più accurata determinazione della prevalenza e dell’incidenza dell’AA nella popolazione pediatrica.

L’AA rappresenta un rilevante problema di morbidità e mortalità se si considera che gli alimenti costituiscono il fattore scatenante più importante dell’anafilassi in età pediatrica, anche se la prevalenza di anafilassi fatale è dello 0,001%. I risultati di 10 studi europei suggeriscono un’incidenza dell’anafilassi variabile da 1,5 a 7,9/100.000 persone/anno.

L’AA è una malattia del mondo sviluppato. La crescita del numero di allergici si registra soprattutto nei Paesi più ricchi con un alto reddito pro-capite, negli strati più elevati della popolazione, tra quelli più colti e nelle famiglie con meno figli. Essa rappresenta il primo gradino della marcia allergica e svilupparla entro i primi 24 mesi di vita significa avere la massima probabilità per i bambini di diventare asmatici intorno ai 7 anni.

Tra le cause del boom di allergie delle popolazioni abbienti si considerano lo stile di vita in generale, il tipo di alimentazione, il grado di igiene e le modalità di svezza-

mento. Una teoria ancora molto seguita suggerisce che gli alimenti troppo manipolati e raffinati, l'eccessiva cura della pulizia, il minor contatto con ambienti naturali fa sì che il sistema immunitario dei bambini appena nati sia meno stimolato a produrre gli anticorpi in grado di proteggerli dalle allergie.

Secondo uno studio recentissimo, appena pubblicato sul Journal of Allergy and Clinical Immunology, oltre al reddito pro-capite, esiste un altro fattore socio-economico capace di influenzare l'andamento delle malattie allergiche: la disuguaglianza.

I FENOTIPI DELLE ALLERGIE ALIMENTARI

Nel 2010 le "US National Institutes of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)-sponsored guidelines" hanno definito l'AA come "una reazione avversa derivante da una specifica risposta immunitaria riproducibile alla riesposizione ad un determinato cibo".

Tale definizione comprende:

- reazioni IgE-mediate,
- reazioni non IgE-mediate,
- reazioni miste, IgE- e non IgE-mediate,

in accordo con la classificazione di altre LG internazionali.

Esistono, inoltre, numerose reazioni avverse ad alimenti che non coinvolgono una risposta immune e che, pertanto, non possono essere considerate AA. Esse includono disordini metabolici (ad es. l'intolleranza al lattosio ed all'alcool), risposte a componenti alimentari farmacologicamente attivi (ad es. la caffeina), reazioni a tossine prodotte per contaminazione microbica (ad es. la sindrome sgombroide). Infine, alcune risposte su base psicologica o neurologica, come la "food aversion" o la rinorrea causata da spezie, possono mimare una AA ma non debbono essere considerate tali. Queste reazioni avverse ad alimenti costituiscono il capitolo conosciuto come intolleranze alimentari (Tab. 1).

I FENOTIPI CLINICI: LE FORME IgE E NON IgE-MEDIATE

La differenza nella risposta clinica all'allergene alimentare configura i primi due grandi fenotipi dell'allergia alimentare (IgE/non IgE) che non è però detto che siano sempre disgiunti. In alcuni casi possono coesistere, in uno stesso bambino, sia reazioni cliniche immediate che ritardate.

Alla base di questo polimorfismo clinico stanno diversi meccanismi immunomediati innescati dalla reazione allergica. Da un punto di vista classificativo e clinico si distinguono pertanto:

- reazioni IgE-mediate, ad esordio acuto dopo il challenge con l'alimento,
- reazioni cellulo-mediate, ad esordio ritardato,
- reazioni miste IgE-mediate/cellulo-mediate, ad esordio immediato e ritardato (Tab. 2).

Tabella 1

Reazioni Avverse ad Alimenti

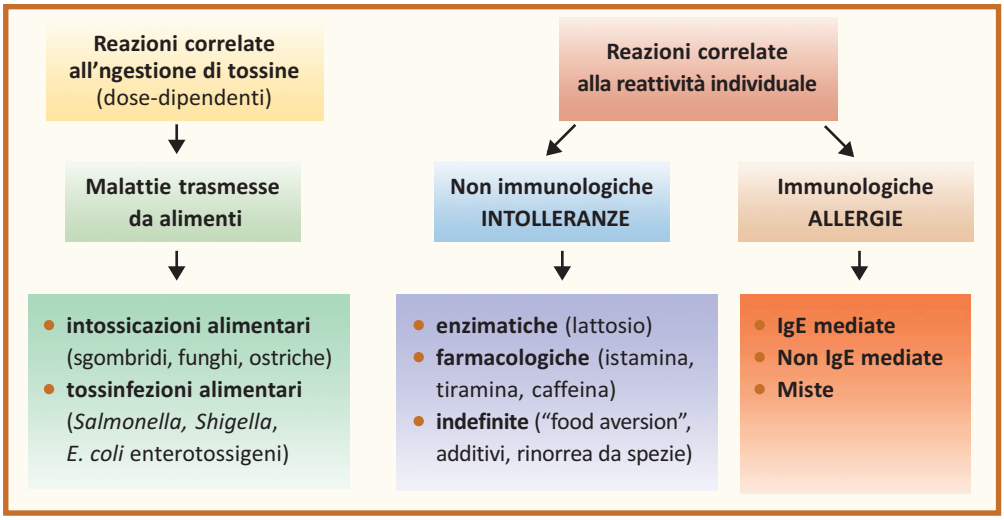

Tabella 2

I fenotipi clinici dell'allergia alimentare

Reazioni allergiche IgE-mediate	Reazioni allergiche non IgE-mediate o cellulo-mediate	Reazioni allergiche miste IgE e non IgE-mediate
Orticaria-angioedema acuto	Proctite/proctocolite allergica indotta da proteine alimentari	Esofagite/gastroenterite eosinofila
Orticaria da contatto	Enterocolite allergica indotta da proteine alimentari (FPIES)	Dermatite atopica
Anafilassi	Sindrome enteropatica indotta da proteine alimentari	
Anafilassi cibo-dipendente esercizio-indotta	Dermatite allergica da contatto (DAC)	
Sindrome orale allergica	Sindrome di Heiner	
Ipersensibilità immediata gastrointestinale		

Il termine non IgE-mediato esprime che, pur essendo implicato comunque un meccanismo immunitario, le reagine non sono coinvolte e pertanto dovremmo aspettarci, in questi casi, skin prick test (SPT) e IgE sieriche specifiche (sIgE) negative. Tuttavia, basandoci solo su SPT e sIgE negative non potremmo mai porre diagnosi di reazione allergica ritardata ad un alimento.

Sintomatologia

I sintomi delle reazioni allergiche alimento-indotti sono, classicamente, distinti in:

- **sintomi immediati:** insorgono da pochi minuti a poche ore (in genere, massimo due ore) dall'ingestione dell'alimento offending;
- **sintomi ritardati:** insorgono dopo almeno due ore (eccezionalmente prima) dall'ingestione dell'alimento offending.

L'espressione clinica può variare sensibilmente da grado lieve fino a forme severe (anafilassi) e coinvolgere più organi (cute, apparati gastrointestinale, respiratorio e cardio-circolatorio).

Nella tabella 3 sono elencati i sintomi immediati e ritardati relativi ai differenti organi target.

Il fenotipo del bambino allergico può essere differenziato non solo attraverso le manifestazioni cliniche espresse, ma anche in relazione alla varietà di alimenti offendenti. In tal senso possiamo, ad esempio, differenziare il bambino monoallergico dal poliallergico ad alimenti. Tale differenza è determinante nel valutare le problematiche dietetiche che sono frequenti nel bambino poliallergico, molto spesso costretto a diete estremamente ristrette e potenzialmente a rischio di deficit nutrizionali.

I fenotipi dell'allergia alimentare, in età pediatrica, sono, come visto, molti e talvolta molto differenti fra loro. La conoscenza più approfondita di ogni singolo fenotipo garantirà, di riflesso, una migliore conoscenza della storia naturale di quella allergia alimentare ed è probabile che molti contributi, nella migliore definizione dei fenotipi di allergia alimentare, possano provenire anche dalla biologia molecolare e dall'individuazione, per ogni specifico bambino, delle singole proteine alimentari coinvolte nella risposta allergica.

ANAFILASSI

L'anafilassi rappresenta la manifestazione più severa dell'AA IgE-mediata. Essa viene definita come "una reazione sistemica acuta, a rischio di vita, che si manifesta con vari meccanismi, con diverse presentazioni cliniche di differente gravità e che deriva dall'improvviso rilascio di mediatori dalle mastcellule e dai basofili. Quanto più rapidamente essa si sviluppa, tanto più è probabile che la reazione sia grave e pericolosa per la vita. E' cruciale, pertanto, il rapido riconoscimento dei suoi segni e sintomi".

Tabella 3

Sintomi di reazione allergica alimento-indotta

ORGANO TARGET	SINTOMI IMMEDIATI	SINTOMI RITARDATI
Cute	Eritema Prurito Orticaria Eruzione morbilliforme Angioedema	Eritema Prurito Flush Eruzione morbilliforme Rush eczematoso
Occhi	Prurito Eritema congiuntivale Fissurazioni Edema periorbitario	Prurito Eritema congiuntivale Fissurazioni Edema periorbitario
Alte vie respiratorie	Congestione nasale Prurito Rinorrea Starnuti Edema laringeo Tosse secca stizzosa	
Basse vie respiratorie	Tosse Costrizione toracica Dispnea Fischio Retrazione intercostale Uso dei muscoli accessori	Tosse, dispnea e fischio
App. gastrointestinale (orale)	Angioedema delle labbra, della lingua o del palato Prurito orale Gonfiore della lingua	
App. gastrointestinale (basso)	Nausea Dolori addominali Reflusso Vomito Diarrea	Nausea Dolori addominali Reflusso Vomito Diarrea Ematochezia Irritabilità e rifiuto del cibo Perdita di peso (bambini più piccoli)
App. cardiovascolare	Tachicardia (occasionale bradicardia nella anafilassi) Ipotensione Capogiri Sincope Perdita di coscienza	
Miscellanea	Contrazioni uterine Sensazione di morte imminente	

NIAID 2010 modificata.

Nel più recente position paper dell'EAACI si stabilisce che la diagnosi di anafilassi è possibile quando è soddisfatto 1 dei seguenti 3 criteri:

Criterio 1. Insorgenza acuta di una sintomatologia (minuti o alcune ore), con coinvolgimento della pelle, delle mucose o entrambe + almeno 1 dei seguenti:
a. compromissione respiratoria,
b. compromissione cardiovascolare.

Criterio 2. 2 o più dei seguenti sintomi, che insorgono rapidamente dopo l'esposizione ad un **allergene probabile o ad altri trigger** (attivazione immunologica non IgE-mediata o non immunologica, diretta, dei mastociti):
a. coinvolgimento della cute/mucose,
b. compromissione respiratoria,
c. compromissione cardiovascolare,
d. sintomi gastrointestinali persistenti.

Criterio 3. Ipotensione che insorge dopo esposizione ad un **allergene certo**.
Questi criteri, basati essenzialmente su 2 parametri, la rapida insorgenza e l'esposizione all'allergene, trovano un'eccezione nelle due forme di anafilassi esercizio-indotte, quelle correlate e quelle non correlate agli alimenti (**Exercise-Induced Anaphylaxis** - **EIA** e **Food-related, Exercise-Induced Anaphylaxis - FREIA**). In queste forme il fattore scatenante è costituito dall'esercizio fisico e la reazione può avvenire sia in assenza sia a distanza di ore dall'esposizione all'allergene (Tabb. 4 e 5).

Tabella 4
Segni e sintomi di anafilassi

Coinvolgimento della cute/mucose	Prurito, orticaria diffusa, angioedema, rossore
Compromissione respiratoria	Dispnea, wheezing/broncospasmo, diminuito picco di flusso espiratorio, stridore, ipossiemia, arresto respiratorio
Compromissione cardiovascolare	Ipotensione o sintomi associati a disfunzione d'organo: collasso, sincope, incontinenza urinaria o fecale, arresto cardiaco
	Ipotensione: pressione sistolica • <70 mmHg da 1 mese ad 1 anno • <70 + (età x 2) mmHg da 1 a 10 anni • <90 mmHg da 11 a 17 anni • decremento >30% rispetto alla pressione base per quel soggetto
Sintomi gastrointestinali persistenti	Dolore addominale, vomito, diarrea

Tabella 5
Sintomi e segni dell'anafilassi nel lattante

Segni di difficile interpretazione	**Generali:** cambi di comportamento non specifici **Cute e mucose:** rossore **Respiratorio**: dispnea, disfonia, scialorrea, aumento delle secrezioni **Gastrointestinale**: espettorazione/rigurgito, perdita di feci, coliche addominali **Cardiovascolare**: ipotensione, tachicardia (>120-130 battiti/min dal 3° mese al 2° anno di vita incluso), perdita del controllo degli sfinteri **Sistema nervoso centrale**: torpore, sonnolenza
Segni ovvi, ma aspecifici	**Cute e mucose:** rapida insorgenza di orticaria, angioedema **Respiratorio**: rapida insorgenza di tosse, soffocamento da occlusione acuta faringea, laringea, tracheale, stridore, wheezing, dispnea, apnea, cianosi **Gastrointestinale**: vomito improvviso e profuso **Cardiovascolare**: polso debole, aritmia, diaforesi/sudorazione, pallore, collasso/perdita di coscienza **Sistema nervoso centrale**: improvvisa mancanza di reattività, letargia, ipotonia, convulsioni

I pazienti che abbiano manifestato un episodio di anafilassi debbono essere immediatamente indirizzati ad un Centro allergologico di III livello. Oltre alla prescrizione dell'**adrenalina auto iniettiva**, essi debbono essere muniti di un **protocollo di emergenza scritto** per il riconoscimento immediato ed il rapido trattamento dell'anafilassi. Il protocollo, ad ogni incontro con il pdf e/o con l'allergologo prescrittore, va regolarmente ripassato.

Terapia

L'anafilassi è la più grave delle reazioni allergiche, potenzialmente mortale, ed è pertanto necessario riconoscerla e mettere in atto tempestivamente le manovre previste somministrando il trattamento farmacologico appropriato, poiché la rapidità dell'intervento è fondamentale ai fini dell'efficacia della terapia.

Nel tempo sono stati proposti diversi algoritmi per il trattamento dell'anafilassi. Di fondamentale importanza ai fini della prognosi è il rapido riconoscimento del progressivo interessamento dell'apparato cardiovascolare e di quello delle vie respiratorie, cause principali della mortalità.

L'approccio terapeutico al bambino con reazione anafilattica comprende il supporto delle funzioni vitali e l'impiego di misure specifiche volte a contrastare i processi patologici innescati dai mediatori dell'anafilassi.

Schematicamente le fasi di intervento da eseguirsi rapidamente sono:

1. **Garantire l'ABC primario, secondo uno schema di priorità ben preciso**:
   A = airway: pervietà delle vie aeree;
   B = breathing: ventilazione o respirazione;
   C = circulation: circolazione sanguigna.
   Inoltre è necessario valutare le condizioni neurologiche, poichè un'alterazione dello stato mentale suggerisce la presenza di ipossia. L'ipossia deve sempre far pensare o ad una situazione incipiente di shock con ipovolemia cerebrale ed ipossigenazione, o ad un'insufficienza respiratoria secondaria ad asma bronchiale.

2. **Subito dopo aver garantito l'ABC il bambino deve essere steso sul dorso sollevandogli le gambe in posizione antishock,** allo scopo di ridistribuire la massa circolante e favorire la perfusione degli organi vitali.
   Se non vi è dispnea porre il paziente in Trendelenburg. Tenere sollevato o in posizione eretta il paziente potrebbe diminuire il ritorno venoso e causare un arresto cardiaco.

3. **Il passo successivo è la somministrazione i.m. di adrenalina.**
   Infatti la somministrazione sottocutanea di adrenalina non viene mai raccomandata perché può causare spiccato pallore cutaneo nella sede d'iniezione per un effetto vasocostrittore locale. Tale fenomeno potrebbe indurre anche una ritenzione locale del farmaco a causa di un più lento assorbimento dell'adrenalina nel torrente circolatorio.
   Per tale motivo sono state studiate altre vie di somministrazione del farmaco. Per quanto concerne il t_{max} (il tempo in cui l'adrenalina raggiunge, dopo la somministrazione, il picco plasmatico) si osservava una differenza significativa fra il valore dopo l'iniezione intramuscolare rispetto a quella sottocutanea.
   La più spiccata vascolarizzazione del muscolo quadricipite potrebbe rendere ragione del diverso picco ematico rispetto alla somministrazione intramuscolare deltoidea.
   Nei bambini con obesità, se non si ha l'accortezza di utilizzare un ago di almeno 2,5 cm, c'è la possibilità che la somministrazione del farmaco avvenga superficialmente, nel tessuto sottocutaneo, rispetto al piano muscolare più profondo del quadricipite.
   La dose di **adrenalina da somministrare è di 0,01 ml/kg di una soluzione acquosa di adrenalina 1:1.000 (dose max 0,5 mg) per via intramuscolare profonda, nel muscolo vasto laterale della coscia**. Anche nel bambino cardiopatico con anafilassi non c'è controindicazione assoluta all'uso dell'adrenalina in relazione al rischio potenziale di exitus non eseguendola.
   In una **situazione extra-ospedaliera**, è prevista la prescrizione e la somministrazione di **adrenalina con l'autoiniettore.** Le dosi in commercio sono due: fino ai 25 kg la dose pediatrica (150 mg). Dopo tale peso la dose per adulti (300 mg). E' stato anche recentemente stabilito il comportamento per bambini con peso di età <15 kg. E' prevista la dose pediatrica di adrenalina da 150 mg anche in questi casi, in virtù della buona sicurezza del farmaco. Gli autoiniettori di adrenalina vanno sempre più

perfezionandosi e ottime performance di successo sono state registrate in un RCT con un sofisticato device munito di audio che accompagna i vari punti della somministrazione con indicazioni verbali dei passaggi da compiere in serie.

4. Monitorare continuamente i segni vitali (attività cardiaca, respiratoria e pressione arteriosa) e assicurarsi di mantenere la pervietà delle vie aeree, poiché la sintomatologia può peggiorare rapidamente verso un'ostruzione completa delle vie aeree e/o uno stato di shock fino all'arresto cardio-respiratorio.

5. In caso di **anafilassi da puntura di insetto o iniezione di farmaci o vaccini**, **posizionare un laccio al di sopra del punto di iniezione e allentarlo per un minuto ogni tre,** allo scopo di rallentare l'assorbimento del vaccino.

In caso di mancato **miglioramento o progressione della sintomatologia** caratterizzata da severa ipotensione e bradicardia e/o marcato broncospasmo:

- è possibile **ripetere la somministrazione di adrenalina i.m.**, dopo 5 minuti;
- **stabilire sempre un accesso venoso** e, se vi è ipotensione, infondere soluzioni saline isotoniche (fisiologica) alla dose di 20-30 ml/kg nel bambino nella prima ora, in infusione rapida;
- **somministrare ossigeno**, alla dose di 6-8 l/min, in specie se la sintomatologia si protrae o prima se ve ne è la necessità in base alla saturimetria;
- somministrare **farmaci di supporto** come:
  1. antistaminici, es. clorfeniramina maleato ,
  2. broncodilatatori, es. salbutamolo,
  3. corticosteroidi, es. idrocortisone o prednisone,
  4. glucagone,
  5. dopamina.

Questi farmaci hanno minore rapidità di azione ed efficacia rispetto all'adrenalina, sono indicati come intervento di supporto aggiuntivo. La loro somministrazione è finalizzata a ottenere un effetto adiuvante in caso di persistenza dei sintomi o a prevenire le manifestazioni protratte (Fig. 1).

L'ALLERGIA ALIMENTARE E L'ANAFILASSI A SCUOLA

Molti sono i problemi che i bambini con AA e le loro famiglie devono affrontare quotidianamente: economici, psicologici, pratici, sociali. Infatti l'allergia alimentare, ed in particolare l'anafilassi alimentare, come tutte le esperienze a rischio di vita, portano ad un profondo coinvolgimento psicologico dei genitori di un bambino affetto.

Il primo passo è quello della prevenzione degli episodi di anafilassi nella scuola: il bambino allergico ha il diritto inalienabile che la famiglia e le istituzioni scolastiche mettano in opera tutti i provvedimenti volti a ridurre i rischi connessi alla sua malattia.

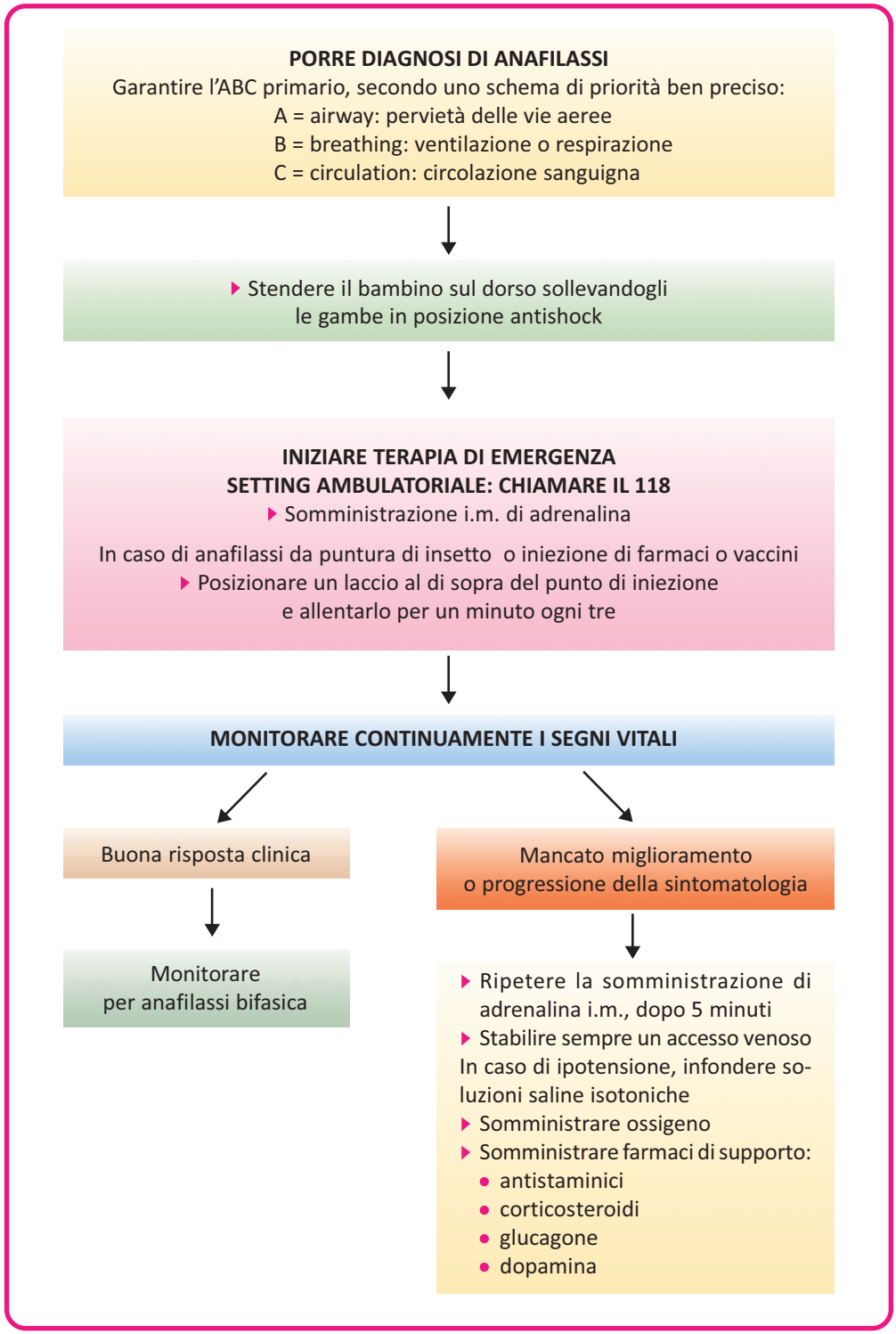
PORRE DIAGNOSI DI ANAFILASSI
Garantire l'ABC primario, secondo uno schema di priorità ben preciso:
A = airway: pervietà delle vie aeree
B = breathing: ventilazione o respirazione
C = circulation: circolazione sanguigna
Stendere il bambino sul dorso sollevandogli le gambe in posizione antishock
INIZIARE TERAPIA DI EMERGENZA
SETTING AMBULATORIALE: CHIAMARE IL 118
Somministrazione i.m. di adrenalina
In caso di anafilassi da puntura di insetto o iniezione di farmaci o vaccini
Posizionare un laccio al di sopra del punto di iniezione e allentarlo per un minuto ogni tre
MONITORARE CONTINUAMENTE I SEGNI VITALI
Buona risposta clinica
Monitorare per anafilassi bifasica
Mancato miglioramento o progressione della sintomatologia
Ripetere la somministrazione di adrenalina i.m., dopo 5 minuti
Stabilire sempre un accesso venoso
In caso di ipotensione, infondere soluzioni saline isotoniche
Somministrare ossigeno
Somministrare farmaci di supporto:
antistaminici
corticosteroidi
glucagone
dopamina

Figura 1

I punti nodali della prevenzione in ambito scolastico sono:

- acquisizione delle informazioni mediche per i bambini a rischio di anafilassi da parte del personale scolastico;
- programmi di educazione sanitaria rivolti al personale scolastico per la prevenzione dell'anafilassi;
- utilizzo di strategie pratiche per evitare l'esposizione agli allergeni "trigger";
- educazione sanitaria rivolta ai bambini a rischio, collaboranti, in relazione all'età.

Sono state stilate specifiche LG, per iniziative sia nazionali che locali. L'implementazione di queste LG implica un preliminare circuito di informazioni, indispensabile per un corretto programma di prevenzione. E' indubbio che gli sforzi, almeno per quanto concerne l'anafilassi da alimenti, dovranno essere concentrati nell'età adolescenziale, dove sono segnalati con maggiore frequenza i casi fatali anche perché il ragazzo tende ad essere più autonomo ed, eludendo la sorveglianza anche del personale scolastico, può più facilmente venire a contatto con l'alimento incriminato.

L'action plan a scuola: cosa fare in caso di nuovo episodio

Una volta individuato l'alimento causale dell'anafilassi, occorre instaurare una strategia per evitarlo ed insegnare, a tutte le persone che abitualmente stanno vicine al bambino, il comportamento da adottare in caso di eventuale nuova esposizione.

I programmi di prevenzione nei confronti dell'anafilassi devono essere multidirezionali e devono coinvolgere specialmente il nucleo familiare allargato del bambino affetto e le istituzioni scolastiche.

Uno strumento fondamentale di prevenzione degli effetti dell'anafilassi è l'action plan che deve sempre essere consegnato e spiegato dal pediatra allergologo nel momento in cui si prescrive la confezione con l'autoiniettore di adrenalina. Inoltre, mediante l'impiego di un simulatore, si istruiscono i familiari ed il ragazzo adolescente alla corretta modalità di utilizzo del farmaco con dimostrazioni pratiche. Il pediatra dovrebbe anche, ove possibile, illustrare l'action plan al personale scolastico a contatto con il bambino.

L'action plan non serve a prevenire l'anafilassi ma a ridurre il rischio, attraverso il pronto impiego di questo farmaco salvavita, che la reazione sistemica possa risultare fatale. Poiché il personale scolastico, nel momento in cui l'alunno presenta un fenomeno anafilattico, potrebbe non essere del tutto in grado di sapere quando e come utilizzare l'adrenalina è necessario spiegare con semplicità, ma nei particolari, da un lato cosa si deve osservare visivamente nel bambino, apparato per apparato, e dall'altro il comportamento reattivo, se occorre, in base a quanto già stabilito dall'action plan, in merito all'utilizzo dell'adrenalina e dell'antistaminico. Devono essere spiegati in dettaglio i sintomi di esordio e il "timing" comportamentale della somministrazione di adrenalina. Occorre anche ricordare che le informazioni contenute nell'action plan, perché possano essere sempre ricordate nel tempo, dovranno essere ripetute periodicamente.

MANIFESTAZIONI GASTROINTESTINALI DI AA NON IgE-MEDIATE

Le manifestazioni gastrointestinali di allergia alimentare non IgE-mediate presentano un maggior rischio di mancata diagnosi per le seguenti motivazioni:

- negatività degli SPT e delle IgEs;
- espressività clinica variabile;
- ritardata associazione temporale tra ingestione dell'alimento e reazione allergica.

La **sindrome enteropatica indotta da proteine alimentari** esordisce durante i primi mesi di vita con un quadro clinico di sindrome da malassorbimento simil-celiachia: diarrea cronica (steatorrea fino all'80% dei casi), scarso accrescimento o perdita di peso, iperemia perianale (carenza secondaria di lattasi). Non è raro riscontrare anemia moderata, ipoprotidemia e deficit dei fattori della vitamina K. E' causata principalmente da proteine del latte vaccino, ma sono imputati anche altri alimenti quali soia, riso, pollo e pesce. Questa rara forma di AA non IgE-mediata è di competenza di un Centro allergologico di II-III livello.

La **sindrome enterocolitica indotta da proteine alimentari**, indicata con l'acronimo anglosassone FPIES (Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome) è una forma emergente di allergia alimentare non IgE-mediata, responsabile talora di quadri clinici molto severi, che esordisce generalmente nel primo anno di vita, benché siano stati segnalati casi ad esordio più tardivo, in età pediatrica e persino in età adulta.

L'esordio è nella maggior parte dei casi acuto, con una latenza tipica di 1-3 ore dall'assunzione dell'alimento trigger; si verifica alla prima, seconda, terza o addirittura quarta introduzione diretta dell'alimento oppure qualora esso venga reintrodotto dopo un periodo di sospensione o ancora qualora esso non venga assunto quotidianamente. Qualora invece l'assunzione sia regolare e continuativa, e soprattutto avvenga nelle prime epoche della vita (neonato e piccolo lattante), l'esordio della malattia può essere subdolo e caratterizzare la forma cronica di FPIES.

La diagnosi di FPIES viene spesso posta con notevole ritardo, sia perché poco conosciuta, sia perché essa pone problemi di diagnosi differenziale con altre forme cliniche, di natura allergica e no, tipiche del neonato e del lattante. Il ritardo diagnostico tuttavia implica da un lato la ricorrenza e l'ingravescenza degli episodi acuti, l'esecuzione di esami e di manovre inutilmente invasivi, l'utilizzo di terapie inappropriate e l'evoluzione per quanto riguarda le forme croniche in quadri clinici di particolare gravità.

E' pertanto di fondamentale importanza che tutte le figure professionali (pediatri di famiglia, operanti nei DEA e nei Reparti di degenza) conoscano la malattia nella sua forma acuta e cronica al fine di poterla includere nella rosa dei sospetti diagnostici.

Nelle forme più severe di FPIES ad esordio acuto i sintomi dominanti sono rappresentati dai vomiti ripetuti e profusi, cui possono associarsi pallore cutaneo, intenso e persistente, ipotonia e letargia, talora accompagnati da ipotermia (25% dei casi), ipotensione (15%) e shock (5-15%). La diarrea, talora muco-ematica, è incostante e ad esordio più tardivo (5-8 ore in media). Possono essere presenti inoltre una leucocitosi neutrofila, una piastrinosi e un'acidosi con metaemoglobinemia transitoria.

La diagnosi può essere particolarmente difficile, non solo per l'ampia varietà di patologie con le quali la FPIES acuta entra in diagnosi differenziale, ma anche perché essa può presentare un ampio range di gravità e di ricorrenza. La diagnosi di sepsi in particolar modo è stata quella posta con maggior frequenza in lattanti con FPIES severa giunti in PS. Gli elementi che possono orientare verso una diagnosi di FPIES possono essere l'apiressia, la negatività o la minima alterazione degli indici di flogosi e degli esami colturali e la rapida restitutio del paziente dopo la terapia reidratante e soprattutto dopo l'eliminazione dell'alimento trigger.

La diagnosi è frequentemente misconosciuta in occasione del primo episodio acuto di FPIES, ma il sospetto dovrebbe essere sempre posto in caso di ricorrenza; in tali casi, un'accurata anamnesi alimentare è fondamentale e può consentire di cogliere il nesso temporale tra l'assunzione dell'alimento e la comparsa dei sintomi.

La forma cronica di FPIES è certamente più rara della forma acuta e si osserva in genere in lattanti alimentati o con formule a base di latte vaccino o di soia, che, nei primi sei mesi di vita, mostrano vomito ricorrente, diarrea ematica, distensione addominale, mancato accrescimento o perdita di peso. La reintroduzione delle proteine del latte vaccino, dopo un periodo di evitamento dietetico, comporta, in genere, la comparsa di un quadro acuto, costituito da ripetuti episodi di vomito e/o diarrea ed elevazione della conta dei neutrofili circolanti.

Gli alimenti ad oggi identificati come trigger di FPIES sono rappresentati da latte e soia (in causa soprattutto nella forma del neonato e del piccolo lattante) e da tutta una serie di alimenti solidi, tra i quali i più frequentemente implicati sono i cereali (soprattutto il riso, ma anche il mais), i pesci (in Italia e in Spagna), l'uovo, il pollame e i legumi.

La diagnosi è clinica e si basa su criteri proposti inizialmente da Powell e parzialmente integrati e modificati nel tempo da altri autori (Tab. 4). I test allergologici specifici sono per lo più negativi, fatte salve le forme c.d. "atipiche" di FPIES, che presentano alla diagnosi o nel corso del follow-up una positività dei test su cute e/o del dosaggio delle sIgE circolanti per l'alimento causale. Tale positività sembra essere un fattore prognostico negativo in merito all'acquisizione di tolleranza, oltre ad un indicatore di rischio potenziale di uno shift della FPIES verso una forma "classica" IgE-mediata.

Il gold standard diagnostico è rappresentato dal test di provocazione orale (TPO), che tuttavia in alcuni di questi pazienti può causare sintomi importanti. Le Linee Guida NIAID e AAAAI ammettono pertanto che la diagnosi di FPIES possa essere posta senza il TPO in caso di manifestazioni cliniche acute severe e/o in caso di due o più reazioni tipiche allo stesso alimento che si verifichino in un periodo di sei mesi.

Una volta diagnosticata, questa forma presenta poi una serie di problematiche legate alla sua gestione, nel medio e nel lungo periodo. Non esistono a questo proposito vere e proprie Linee Guida, ma soltanto raccomandazioni nate dall'esperienza di alcuni autori e su alcuni aspetti il pediatra allergologo che si trova a gestire il paziente può essere messo in difficoltà. La diagnosi ed il management della FPIES sono di competenza dei Centri allergologici di terzo livello.

La **proctocolite indotta da proteine alimentari** si manifesta solitamente durante i primi mesi di vita con striature muco-ematiche nelle feci, in lattanti alimentati al seno materno (con madre nutrice a dieta libera) o con latte formulato, in buona salute e normali parametri auxologici. La malattia è caratterizzata da alterazioni infiammatorie del colon e del retto, secondarie ad una reazione immune evocata dalla ingestione di proteine alimentari. La prevalenza e la storia naturale della proctocolite allergica non sono chiare, benché la sua frequenza appaia in incremento nelle nostre realtà. Essendo causata principalmente da proteine del latte vaccino si impone la somministrazione di una formula a idrolisi estensiva. Nel caso in cui la manifestazione clinica si sviluppi in un bambino allattato al seno materno, può essere presa in considerazione una dieta priva di latte e derivati alla nutrice. Solitamente la sintomatologia regredisce in 48-72 ore dalla sospensione dell'alimento responsabile. Intorno all'anno di vita il bambino, in genere, può riassumere, senza sintomi, l'alimento responsabile. La proctocolite è di gestione del pdf.

Tabella 6

Sintomi clinici e di laboratorio nella FPIES acuta e cronica

	ACUTA	FPIES CRONICA
Sintomi clinici	Vomito ripetuto (inizio dopo 1-3 ore) Letargia Pallore Disidratazione Diarrea (inizio dopo 3-5 ore) Compromissione stato generale Diarrea ematica Distensione addominale Ipotensione Temperatura <36°	Vomito intermittente Diarrea Letargia Perdita di peso Mancato accrescimento Compromissione stato generale Diarrea ematica Distensione addominale Disidratazione
Sintomi laboratoristici	Neutrofilia >3.500 cell/ml con picco a 6 ore Trombocitosi Elevati leucociti nel succo gastrico Acidosi metabolica Leucociti ed eosinofili fecali	Anemia Ipoalbuminemia Linfocitosi Eosinofilia Metaemoglobinemia Sostanze riducenti nelle feci

Da Leonard SA, 2012 (modificata).

FORME MISTE IgE E NON IgE-MEDIATE

L'esofagite eosinofila (EoE) e una malattia infiammatoria cronica localizzata all'esofago, di presumibile eziopatogenesi immuno-allergica, che mostra un'alternanza di periodi di remissione clinica e di episodi di attività. Essa è un'entità caratterizzata, dal punto di vista istologico, da una severa eosinofilia esofagea (>15-20 eosinofili/campo HPF in biopsie esofagee prossimali, medie e distali) e da sintomi secondari ad una disfunzione dell'esofago.

L'incidenza annuale della malattia varia in relazione alla provenienza geografica della popolazione inclusa, da 1,6 nuovi casi /100.000 bambini/anno in Danimarca a 8 nel Regno Unito e da 0,7 a 10 negli Stati Uniti.

L'EoE è considerata una manifestazione di AA a patogenesi mista, IgE e cellulo-mediata. La storia personale di atopia è riscontrabile in una percentuale variabile dal 14 al 100% degli studi e la storia familiare di atopia si riscontra dal 7 al 38% degli studi. La maggior parte dei pazienti risulta sensibilizzata a trofo- e/o pneumo-allergeni, con positività degli SPT e/o delle sIgE e i bambini presentano un tasso di sensibilizzazione per alimenti più elevato rispetto agli adulti. Porre una diagnosi di certezza non è tuttavia agevole. Nel sospetto di esofagite eosinofila il bambino va indirizzato a Centri gastroenterologici ed allergologici di III livello poiché la diagnosi ed il management terapeutico di questa affezione risultano particolarmente complessi.

TERAPIA DELLE ALLERGIE ALIMENTARI (AA)

La terapia ufficiale delle varie forme di AA consiste nell'**evitamento dietetico** benché si stiano sperimentando misure terapeutiche alternative (desensibilizzazione orale per alimenti). La prescrizione di una dieta, in un bambino, va valutata con molta attenzione tenendo sempre in considerazione la necessità di integrazioni nutrizionali.

Inoltre, la dieta di eliminazione a scopo diagnostico, non va protratta oltre lo stretto tempo necessario, corrispondente a 2-4 settimane nelle forme di AA IgE-mediata ed al massimo 8 settimane nelle forme ritardate.

La dieta di eliminazione terapeutica, una volta che la diagnosi di AA sia conclusiva, va effettuata finchè necessario ed implica che, almeno annualmente, venga ripetuto il TPO volto a verificare l'avvenuta tolleranza.

I genitori del bambino sottoposto a dieta di eliminazione sono invitati a leggere le etichette dei cibi. La normativa vigente prevede che vengano segnalati quegli alimenti che sono considerati "allergeni alimentari comuni" o "allergeni maggiori".

DERMATITE ATOPICA (DA)

E' una malattia multigenica e multifattoriale, spesso associata alla produzione di un eccesso di IgE totali e/o specifiche. La sensibilizzazione nei confronti di allergeni sia alimentari che inalanti può verificarsi anche per via transcutanea a causa del di-

fetto di barriera che viene a determinarsi per l'infiammazione allergica. Qualora dall'anamnesi di un soggetto con DA si evinca una possibile AA (comorbilità) per la concomitante presenza di sintomi immediati successivi all'introduzione di un determinato alimento, va ricercata una eventuale sensibilizzazione alimentare ed avviata una dieta di eliminazione. In caso contrario non è opportuno eliminare dalla dieta di un bambino con DA gli alimenti cui è sensibilizzato, benché alcuni AA ammettano la possibilità remota che un alimento possa essere implicato nel peggioramento della malattia.

Una delle domande più frequenti, di medici e genitori, riguarda **l'ipotetico legame fra dermatite atopica (DA) e allergia alimentare (AA).** Di norma possiamo rispondere che i due eventi sono poco legati fra loro e, comunque, non consequenziali.

I rari casi in cui si può pensare ad una concomitanza dei due eventi riguarda le DA severe, con SCORAD >50, ora molto più rare a vedersi, e gli esordi molto precoci di DA, perlopiù nel primo trimestre di vita. E' di norma solo in questi casi che potrebbe essere lecito ricercare un'AA.

Pertanto, eccetto i casi di comprovata AA, è perfettamente inutile sottoporre sistematicamente a diete alimentari restrittive (prive di latte vaccino, uova, ecc.) buona parte dei lattanti e bambini affetti da DA con il rischio di problemi per un corretto accrescimento corporeo e di ripercussioni sulla qualità di vita non solo del bambino ma di tutto il nucleo famigliare.

Molti genitori e, purtroppo, anche molti medici sono convinti che la presenza di IgE sieriche specifiche positive o di analoga positività nelle prove cutanee con il prick, ad esempio, per il latte significhi allergia al latte.

Il più delle volte è una semplice sensibilizzazione. L'AA viene accertata quando ai test cutanei positivi si accompagnano reazioni cliniche specifiche dopo assunzione di latte (come avviene nel corso dei test di provocazione orale con alimento).

La DA non deve essere considerata una malattia di scarsa importanza perché interessa solo la pelle. Come detto l'impatto sulla qualità della vita di pazienti e genitori in termini fisici, psicologici e di costi è maggiore rispetto ad altre patologie croniche.

In primo luogo è compito del medico spiegare bene ai genitori ed ai bimbi più grandicelli che nessuna cura è in grado di risolvere il problema dall'oggi al domani. Questa sarebbe l'aspettativa dei ragazzi e dei genitori ma occorre spiegare che sarà un percorso lungo con esacerbazioni e remissioni e non sempre sarà possibile identificarne la causa. La pelle andrà sempre curata, tutti i giorni, avendone rispetto sia attraverso una costante idratazione sia attraverso una serie di norme che spaziano dai tessuti dei vestiti ai loro colori, dai tempi di contatto con l'acqua (bagno o doccia), all'uso di olii emollienti, ecc. Occorre anche spiegare che i moderni cortisonici topici sono efficaci e sicuri e che la corticofobia di principio o l'abuso sono atteggiamenti entrambi sbagliati. E' stato recentemente confermato che il ragazzo/a con DA non ha una crescita staturale ridotta rispetto ai controlli, nonostante la terapia steroidea che, a più riprese, è costretto a compiere.

Pertanto la **strategia educazionale, dell'informazione e del supporto a tutto il nucleo familiare**, rimane il cardine della terapia.

Terapia

La terapia efficace è quella che previene le complicanze e le riacutizzazioni permettendo di convivere al meglio con la DA fino alla sua remissione.

Il trattamento convenzionale a lungo termine per la DA è basato sull'applicazione quotidiana di **emollienti**.

La terapia topica antinfiammatoria costituita da **creme cortisoniche** va applicata tutte le volte che l'idratazione non riesce, da sola, a governare le lesioni oppure nelle situazioni in cui i sintomi, come il prurito, cominciano ad essere fastidiosi o imbarazzanti per il bambino/ragazzo.

Esistono un'infinità di schemi per l'applicazione topica delle creme cortisoniche ricordando che, all'inizio, per saggiare la singola reattività cutanea, conviene utilizzare steroidi a bassa potenza per salire poi, gradualmente, con molecole a più alta efficacia.

Il cortisonico topico può essere usato fino alla scomparsa delle lesioni. Di norma si deve far seguire, all'applicazione dello stesso steroide topico, un emolliente con frequenza quotidiana.

Tale approccio deriva dal fatto che la cute atopica anche quando sembra curata o senza lesioni visibili è molto diversa (costituzionalmente) da quella del soggetto sano, specie in relazione ad una proteina, detta filaggrina, che può essere meno rappresentata o ipofunzionante sulla cute.

L'uso costante degli emollienti nelle fasi non acute della DA ripristina, in parte, il cemento intercellulare e quindi l'integrità della barriera cutanea riducendo la secchezza, l'infiammazione ed il prurito.

Gli **inibitori della calcineurina, come il Pimecrolimus**, hanno avuto recentemente, una rivalutazione in merito alla sicurezza in un trial randomizzato della durata di 5 anni. Il loro uso era stato messo in discussione in merito all'ipotetica cancerogenicità.

L'azatioprina orale, farmaco immunosoppressore da utilizzare nelle DA severe non rispondenti alle terapie tradizionali, deve essere attentamente monitorata a causa dei frequenti effetti indesiderati correlati alla durata dell'impiego e alla dose.

L'uso della **ciclosporina a basse dosi e per tempi anche prolungati** può ridurre il rischio di recidive in pazienti con DA severa resistente alla terapia topica.

In relazione alla difficoltà nel trattamento della DA si sono provate **differenti strategie di prevenzione** che non hanno però portato a risultati definitivi.

Nelle più recenti metanalisi **l'allattamento al seno esclusivo** per 3 mesi non è risultato essere associato a una riduzione di incidenza di dermatite atopica rispetto alla formula.

Quello che si può affermare è che la **somministrazione di probiotici** nella madre in gravidanza e/o dopo la gravidanza e congiuntamente al bambino nei primi 6 mesi di vita può essere presa in considerazione come intervento per la prevenzione della dermatite atopica, anche negli infrequenti casi a prevalente trigger alimentare, in bambini a rischio. L'effetto è modesto, ma costante, negli studi disponibili in letteratura.

Bibliografia

- Ahrens B, Staab D. Extended implementation of educational programs for atopic dermatitis in childhood. Pediatr Allergy Immunol 2015; 26: 190-6.
- Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID sponsored expert panel report. Nutr Res 2011 Jan; 31 (1): 61-75.
- Chowdhury BA, Meyer RJ. Intramuscular versus subcutaneous injection of epinephrine in the treatment of anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 720.
- Consensus Conference Italiana. La gestione clinica della dermatite atopica in età pediatrica. RIAP Supplemento 2 due 2015 anno XXIX.
- Estelle F et al. World Allergy Organization (WAO) anaphylaxis guidelines: Summary. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 587-93.
- Food Allergy in Children and Young People: Diagnosis and Assessment of Food Allergy in Children and Young People in Primary Care and Community Settings. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2011 Feb.
- Fuggle NR, Bragoli W, Mahto A, Glover M, Martinez AE, Kinsler VA. The adverse effect profile of oral azathioprine in pediatric atopic dermatitis, and recommendations for monitoring. J Am Acad Dermatol 2015; 72: 108-14.
- Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breastfeeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of pro-spective studies. J Am Acad Dermatol 2001; 45: 520-7.
- Halbrich M, Mack DP, Carr S, Watson W, Kim H. CSACI position statement: epinephrine autoinjectors and children <15 kg. Allergy Asthma Clin Immunol 2015; 11: 20.
- Järvinen KM, Nowak-Wegrzyn A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES): current management strategies and review of the literature. J Allergy Clin Immunol: In Practice 2013; 1: 317-22.
- Leonard SA, Nowak-Wegrzyn A. Clinical diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome. Curr Opin Pediatr 2012 Dec; 24 (6): 739-45.
- Liacouras A, Furuta GT, Hirano I et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. J Allergy Clin Immunol 2011; 128: 3-20.
- Lyons JJ , Milner JD, Stone KD. Atopic dermatitis in children: clinical features, pathophysiology, and treatment. Immunol Allergy Clin North Am 2015; 35: 161-83.
- Mane SK, Bahna SL. Clinical manifestations of food protein-induced enterocolitis syndrome. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2014; 14: 217-21.
- Miceli Sopo S, Dello Iacono I, Greco M et al. Clinical management of food protein-induced enterocolitis syndrome. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2014 Jun; 14 (3): 240-5.
- Miceli Sopo S, Monaco S, Greco M et al. Chronic food protein-induced enterocolitis syndrome caused by cow's milk proteins passed through breast milk. Int Arch Allergy Immunol 2014; 164 (3): 207-9.
- Muraro A et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy 2014 Aug; 69 (8): 1008-25. doi: 10.1111/all.12429. Epub 2014 Jun 9.
- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy 2014 Aug; 69 (8): 1008-25. doi: 10.1111/all.12429. Epub 2014 Jun 9.

- Prescott S, Allen KJ. Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic. Pediatr Allergy Immunol 2011; 22: 155-60.
- Sibbald C, Pope E, Ho N, Weinstein M. Retrospective review of relapse after systemic cyclosporine in children with atopic dermatitis. Pediatr Dermatol 2015; 32: 36-40.
- Sigurgeirsson B, Boznanski A, Todd G, Vertruyen A, Schuttelaar ML, Zhu X, Schauer U, Qaqundah P, Poulin Y, Kristjansson S, von Berg A, Nieto A, Boguniewicz M, Paller AS, Dakovic R, Ring J, Luger T. Safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a 5-year randomized trial. Pediatrics 2015; 135: 597-606.
- Silverberg JI, Paller AS. Association between eczema and stature in 9 US population-based studies. JAMA Dermatol 2015; 151: 401-9.
- Umasunthar T, Procktor A, Hodes M, Smith JG, Gore C, Cox HE, Marrs T, Hanna H, Phillips K, Pinto C, Turner PJ, Warner JO, Boyle RJ. Patients' ability to treat anaphylaxis using adrenaline autoinjectors: a randomized controlled trial. Allergy 2015; 70: 855-63.
- Uphoff EP, Cabieses B, Wright J et al. International prevalence rates of asthma and allergy are associated with income inequality. J Allergy Clin Immunol 2015; 136: 189-190.
- Yang YW, Tsai CL, Lu CY. Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Br J Dermatol 2009 Aug; 161 (2): 373-83.

ALLERGIE AI FARMACI

Roberto Bernardini, Carlo Caffarelli, Dora Di Mauro

EPIDEMIOLOGIA

Le reazioni avverse a farmaci (RAF) sono in costante aumento in tutti i Paesi occidentali, anche per il sempre maggior consumo di farmaci, nonostante ciò non vi sono dati certi sulla reale prevalenza di tali reazioni. Il 10-15% dei pazienti ospedalizzati può presentare una RAF. Accessi al pronto soccorso da RAF variano tra il 3-6%. Negli USA sono segnalati decessi da RAF nel 3.2/1.000 pazienti ospedalizzati e in Danimarca sei morti per milione/anno.

RAF: DEFINIZIONE, CLASSIFICAZIONE E QUADRI CLINICI

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce RAF "tutte le conseguenze non terapeutiche di un farmaco, a eccezione dei fallimenti terapeutici, degli avvelenamenti intenzionali o accidentali, degli errori di somministrazione e dell'abuso". Le RAF si distinguono in prevedibili e non prevedibili (Tab. 1). Allo specialista devono essere inviati e deve indagare solo bambini con RAF non prevedibili, che costituiscono circa il 25% di tutte le RAF e, tra queste, in particolare quelle da ipersensibilità (allergiche e non allergiche).

Nel bambino i farmaci che più frequentemente provocano reazioni da ipersensibilità sono gli antibiotici (in particolare i beta-lattamici), i FANS e i farmaci usati durante il periodo peri operatorio; altri farmaci quali antiepilettici, antitumorali, eparina, insulina, protamina, farmaci polipeptidici, i mezzi di contrasto radiografico e i biologici (anticorpi monoclonali) possono comunque determinare reazioni da ipersensibilità.

Le RAF non prevedibili e da ipersensibilità sono di tipo allergico e non allergico. La maggior parte delle RAF di origine allergica è IgE-mediata o cellulo-mediata (ritardata).

Tabella 1

Classificazione delle reazioni avverse a farmaci (RAF)

Prevedibili o di tipo "A" *(Augmented)*: dose dipendenti, correlate all'azione farmacologica e che si verificano in soggetti normali	**Non prevedibili o di tipo "B" *(Bizarre)*: dose indipendenti, non correlate all'azione farmacologica, ma in rapporto con la risposta individuale di soggetti predisposti**
▸ **effetti collaterali:** correlati all'azione farmacologica principale, il loro manifestarsi dipende dalla grande variabilità della tolleranza individuale (esempi: sonnolenza da antistaminici, emorragia gastroenterica da aspirina); ▸ **effetti secondari:** conseguenza indiretta della principale azione farmacologica (esempio: candidosi da antibiotici o corticosteroidi); ▸ **da sovradosaggio** o concentrazione eccessiva del farmaco a livello recettoriale (esempi: morfina ed epatopatie, aminoglicosidici e insufficienza renale); ▸ **da interazioni farmacologiche;** ▸ **da correlazioni specifiche farmaco/malattia** (esempio: *rash* da ampicillina-amoxicillina in corso di mononucleosi infettiva).	▸ **da idiosincrasia:** da difetti metabolici, di escrezione, biodisponibilità, ad es. deficienze enzimatiche geneticamente determinati che si evidenziano solo dopo l'assunzione di particolari farmaci come l'emolisi da primachina e altri farmaci ossidanti in soggetti con deficit di G6PDH; ▸ **da intolleranza:** da abbassamento della soglia alla normale azione farmacologica del farmaco con un effetto quantitativamente aumentato, ma qualitativamente normale (esempio: tinnitus da chinino o salicilati); ▸ **da ipersensibilità allergica:** • IgE-mediata • non IgE-mediata; ▸ **altro:** • attivazione metabolismo acido arachidonico • attivazione metabolismo bradichinina.

Adattato da Johansson et al. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 832-6.

Le prime si manifestano come orticaria-angioedema, shock e più raramente asma, rinite, congiuntivite; le seconde come rash maculo-papulari, morbilliformi, meno frequentemente vescicolari-bollosi (Tab. 2). Vi possono essere reazioni di tipo non allergiche per le quali non sono state dimostrate meccanismi immunologici alla loro base, che mimano le reazioni allergiche, soprattutto IgE-mediate e cellule-mediate. Per ciascun tipo di reazione allergica è indicato il meccanismo fisiopatologico alla base, l'intervallo libero tra la dose del farmaco dato e la comparsa dei sintomi (Tab. 2).

In base al meccanismo e al quadro clinico, sono indicati in tabella 3 gli accertamenti consigliati in caso di reazione da ipersensibilità allergica. Occorre tenere conto che lo stesso farmaco può provocare reazioni attraverso meccanismi tra loro diversi. E', ad esempio il caso dei FANS (Tab. 4), che possono agire sia con un meccanismo allergico sia con un meccanismo non allergico.

Tabella 2

Principali quadri clinici e meccanismi attribuibili alle allergie ai farmaci

TIPO	REAZIONE LIEVE	REAZIONE GRAVE	TEMPO DI COMPARSA E DI INSORGENZA
IMMEDIATE			
I. IgE-mediata	Orticaria/angioedema	• Edema laringeo • Broncospasmo • Anafilassi	1-6 ore a seconda dei farmaci
NON IMMEDIATE			
I. IgE-mediata	Orticaria/angioedema		• Dopo 1 ora dall'assunzione
II. IgG e complemento		• Anemia, agranulocitosi, trombocitopenia • Autoimmunità (LES, pemfigo) • Reazione d'organo*	• Citopenia: 5-15 dì dall'inizio della terapia
III. da immunocomplessi IgG, IgM e FcR		• Malattia da siero (MS) • Vasculite, orticaria • Reazione d'organo*	• MS: 7-8 dì • Vasc-Ort: 7-21 dì
IVa. Th1 (IFN-gamma)	Eczema da contatto		1-21 dì
IVb. Th2 (IL4 e 5)	Esantema maculopapulare (EM)	• DRESS••/DIHS, reazione d'organo*	EM: 1- diversi giorni DRESS: 2-6 sett.
IVc. cellule T citotossiche	Esantema maculopapulare	• SYS/TEN, reazione d'organo* • Esantema bolloso/pustoloso • Eritema multiforme	1-2 dì SYS/TEN: 4-28 dì
IVd. cellule T IL8 (CXCL8)	Eritema fisso	AGEP•, reazione d'organo*	1-2 dì (a volte più a lungo)

• *AGEP (acute generalized exanthematous pustulosis) o pustolosi esantematosa acuta generalizzata.*
•• *DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms).*
* *Reazione d'organo: febbre, epatopatie (epatite acuta, ittero colestatico acuto), emopatie (anemia emolitica, granulocitopenia, piastrinopenia), polmonite interstiziale, nefrite interstiziale.*

Tabella 3

Classificazione delle reazioni da ipersensibilità allergica e relativi test diagnostici

I tipo, IgE-mediate o immediate: orticaria, angioedema, shock, asma, rinite, congiuntivite (in particolare da beta-lattamici e prodotti utilizzati nel periodo perioperatorio).	Prick test e intradermoreazioni a lettura immediata (di facile esecuzione); IgE specifiche sieriche (Thermo Fisher, UniCAP System reperibile in commercio, Sefarosio epossi attivato per farmaci a basso peso molecolare ed eseguibile in pochi laboratori); altri (non disponibili routinariamente: IgE-immunoblot, liberazione di istamina dai leucociti, attivazione dei basofili in citofluorimetria, liberazione di leucotrieni in vitro).
II tipo, citolitiche-citotossiche, da IgG o IgM: anemia emolitica da chinidina, alfametildopa o penicillina; piastrinopenia da chinino, chinidina, paracetamolo, propiltiouracile, sali d'oro e sulfamidici; granulocitopenia da pirazoloni, fenotiazine, tiouracile, sulfamidici e antiepilettici.	Anticorpi specifici diretti verso il farmaco; test di Coombs.
III tipo, da immunocomplessi circolanti, IgG o IgM: malattia da siero, penicillina, sulfamidici, tiouracile e fenitoina.	Anticorpi specifici diretti verso il farmaco; immunocomplessi circolanti; ANA; ANCA; C3, C4; immuno-istopatologia.
IV tipo, cellulo-mediate o ritardate: mediate da linfociti specificamente sensibilizzati: dermatite da contatto, rash maculopapulari e morbilliformi, eruzioni bollose.	Patch test e intradermoreazioni a lettura ritardata; test di trasformazione linfocitaria.

Tabella 4

Classificazione delle reazioni da ipersensibilità ai FANS

	FANS coinvolti	Meccanismo	Sintomi	Patologia associata	Tempo di comparsa
Malattia respiratoria esacerbata da FANS (NERD)	Multipli FANS con struttura diversa	Inibizione di COX1	Rinite/asma	Asma, rinosinusite, poliposi nasale	Immediato
Malattia cutanea esacerbata da FANS (NECD) Orticaria-angioedema indotto da FANS (NIUA)	Multipli FANS con struttura diversa	Inibizione di COX1	Orticaria/ angioedema	Con o senza orticaria cronica	

Segue

Continua

	FANS coinvolti	Meccanismo	Sintomi	Patologia associata	Tempo di comparsa
Orticaria/ angioedema o anafilassi indotti da singolo FANS (SNIUAA)	FANS con struttura analoga	IgE-mediato	Orticaria/ angioedema/ anafilassi	Atopia, allergia alimentare o a farmaci	Immediato
Reazioni di ipersensibilità ritardata indotte da singolo FANS (SNIUDR)	FANS con struttura analoga	Cellulo-mediato (tipo IV, cellule T citotossiche, cellule NK)	Cute: es. eruzioni fisse, esantemi maculo papulari esantemi bollosi, dermatite da contatto, DRESS, AGEP, SYS, TEN Altri organi: epatite, polmonite, nefrite, ecc.	Nessuna	Ritardato

Adattato da Caimmi S, Bottau P, Peroni DG, Crisafulli G, Franceschini F, Saretta F, Vernich M, Caffarelli C. Il bambino con ipersensibilità multipla agli antiinfiammatori non steroidei. Riv Ital all immunol Ped 2014; 2: 31-38 e da Kowalski ML et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Allergy 2013; 68: 1219-32.

PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO IN BAMBINO CON IPERSENSIBILITÀ A FARMACO

Lo scopo del percorso è di individuare il farmaco responsabile dell'ipersensibilità e di individuare ed eventualmente testare farmaci alternativi da utilizzare in caso d'ipersensibilità allergica confermata oppure, se non possibile somministrare farmaci alternativi e il farmaco verso il quale il bambino è allergico è indispensabile, somministrarlo tramite desensibilizzazione.

Il percorso diagnostico-terapeutico delle ipersensibilità allergiche prevede i seguenti punti:

1. anamnesi,
2. esame obiettivo,
3. test in vitro,
4. test cutanei,
5. test di tolleranza,
6. desensibilizzazione,
7. prevenzione/educazione del paziente.

Anamnesi

E' auspicabile che lo specialista abbia un colloquio preliminare, anche telefonico, con il pediatra di famiglia che deve inviare a consulenza solo bambini con RAF allergi-

ca, in tal modo si evitano accessi impropri. L'anamnesi con i genitori del bambino è fondamentale perché condiziona tutto l'iter diagnostico e può durare anche un'ora. I genitori del bambino devono portare tutti i documenti in loro possesso utili a identificare i farmaci ritenuti responsabili dell'ipersensibilità. E' utile usare un questionario; ogni specialista può elaborarne uno ad hoc o adottare quello pubblicato dall'European Network of Drug Allergy (ENDA), il gruppo d'interesse sulle reazioni avverse ai farmaci dell'European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) tradotto anche in italiano.

Utile sapere:

a) presenza o meno di allergia alimentare, asma bronchiale, rinite, congiuntivite, orticaria, angioedema, dermatite atopica;
b) presenza o meno di quadri autoimmuni e le patologie per le quali il paziente ha assunto il farmaco ritenuto responsabile dell'ipersensibilità e le patologie per le quali dovrà assumere i farmaci. I dati anamnestici principali riguardanti la sospetta ipersensibilità allergica sono riassunti in tabella 5.

Tabella 5

Dati anamnestici principali

1. Patologia per la quale è stato assunto il farmaco.
2. Descrizione dei sintomi con momento di comparsa, andamento e durata ed eventuale trattamento farmacologico.
3. Correlazione temporale con l'assunzione del farmaco o dei farmaci e comparsa dei sintomi.
4. Farmaci eventualmente assunti al momento della comparsa dei sintomi, con dosaggio e durata del trattamento.
5. Descrizione di precedenti RAF e in particolare reazioni da ipersensibilità.
6. Farmaci assunti e tollerati sia prima che dopo l'episodio o gli episodi di sospetta RAF.
7. Circostanze in cui è avvenuto l'episodio (ad es. stato febbrile o infettivo, alimenti assunti, esercizio fisico, esposizione al sole).

Esame obiettivo

Il medico che assiste all'episodio acuto di sospetta reazione da ipersensibilità deve facilitare a indirizzare la famiglia del bambino verso il giusto percorso (Tabb. 1-4). Occorre quindi sapere riconoscere il quadro clinico compatibile con una reazione ai farmaci ed escludere ogni altra plausibile spiegazione. Spesso né il pediatra di famiglia e ancor meno lo specialista sono presenti durante la fase acuta di una RAF, pertanto l'anamnesi riveste un ruolo essenziale (Tab. 5).

Test di laboratorio

Durante la fase acuta di una RAF possono essere utili alcuni esami di laboratorio generali:

- emocromo con formula,
- VES, PCR,
- test di funzionalità epatica,
- azotemia, creatininemia,
- esame urine,
- radiografia del torace se vi è un interessamento polmonare,
- frazioni del complemento, immunocomplessi circolanti,
- anticorpi antinucleo nelle reazioni tipo lupus,
- mediatori liberati da mastociti e basofili, come la triptasi mastocitaria.

I metodi immunologici in vitro validati per la diagnosi di allergia a farmaci sono molto limitati, a causa della scarsa conoscenza dei determinanti antigenici di molti farmaci, dei loro metaboliti eventualmente riconosciuti come antigeni o dei neo-antigeni che si formano dopo legame con i carrier proteici. Altra difficoltà, di tipo tecnico, è quella di legare molecole a basso peso molecolare a una fase solida per la ricerca delle IgE specifiche sieriche.

IgE specifiche sieriche

Sono disponibili 2 metodiche: Thermo Fisher, UniCAP System (IgE per amoxicillina, ampicillina, penicilloyl G e V, cefaclor, succinilcolina, folcodina, morfina) e il Sefarosio epossi attivato per farmaci a basso peso molecolare ed eseguibile in pochi laboratori. Nella pratica si utilizza UniCAP System (Thermo Fisher) ha il vantaggio di essere un test privo di rischi, che non subisce interferenza da parte di eventuali farmaci assunti, i risultati devono sempre essere interpretati alla luce della storia clinica del paziente e a eventuali risultati dei test in vivo.

Altri test

LTT (lymphocyte transformation test), test complesso e ancora non validato, è effettuato coltivando in vitro cellule mononucleate di sangue periferico alla presenza del farmaco sospetto e in selezionati Centri di ricerca. Il test dimostra maggiore sensibilità nelle reazioni di IV tipo ma può essere positivo anche in quelle di I tipo.

CAST (cellular antigen stimulation test, misura LTC4, LTD4 e LTE4 prodotti dopo stimolazione dei leucociti, in particolare basofili, con il farmaco) e il FLOW-CAST (cytofluorometric antigen stimulation test, evidenzia il CD63, marker di attivazione dei basofili, dopo stimolazione dei leucociti con il farmaco, altro "marker" è il CD203c) nonostante siano utilizzati in alcuni laboratori con ottimi risultati al momento richiedono ulteriore validazione prima di un loro uso routinario.

Test cutanei

Manifestazioni cliniche quali alterazioni ematologiche (anemia emolitica, piastrinopenia, granulocitopenia, coagulazione intravascolare disseminata), renali (nefrite interstiziale acuta, glomerulonefrite), epatiche (epatite acuta, ittero colestatico acuto) e quadri autoimmuni (lupus-simile, eruzioni pemfigoidi, pneumopatie interstiziali), DRESS, SYS/TEN, AGEP non controindicano la esecuzione di prick test cutanei o intradermo.

In caso di orticaria-angioedema, anafilassi, rinite, congiuntivite, broncospasmo è utile eseguire il prick test che è positivo se il diametro medio del pomfo ≥3 mm con eritema (controllo negativo: 0 mm diametro pomfo) e l'intradermo (positivo se l'aumento del diametro medio del pomfo a 15-20 minuti è ≥3 mm rispetto a quello misurato inizialmente ed è presente anche eritema) a lettura immediata a 20 minuti.

In caso di eruzioni maculo-papulari si possono eseguire intradermo a lettura tardiva (positive se il diametro eritema-infiltrato è >5 mm, eseguire anche una descrizione morfologica, a es. pomfo eritematoso, infiltrato eritematoso, eritema, eczema con papule e/o vescicole) a 24-72 ore e patch test eseguibili anche in caso di eritema fisso da farmaci, eczema da contatto, AGEP (pustolosi esantematosa acuta generalizzata), reazioni fotoallergiche (patch applicato per 48 ore, lettura dopo 15 minuti e dopo 24-72 ore dalla rimozione del cerotto; il **fotopatch test** è eseguito in caso di sospetta reazione fotoallergenica o fototossica, dopo 24 ore si toglie il patch e la cute viene irradiata con raggi ultravioletti UVA di 5 o 10 J per cm^2 con lettura dopo 2-4 giorni, le concentrazione pari a 50 mg/ml di soluzione fisiologica o al 5% in vaselina).

I test cutanei sono validati, e quindi predittivi, per poche classi di farmaci come dettagliatamente ripotato da Brockow et al. beta-lattamici e FANS (Tab. 6), farmaci perioperatori, anticoagulanti, sali di platino, biologici (adalimumab, etanercept infliximab omalizumab), anestetici locali, mezzi di contrasto iodato, gadolinium, patent blue, blu di metilene, fluoresceina, inibitori di pompa protonica, anticonvulsanti, clorexidina digluconata.

Per gli altri farmaci è auspicabile utilizzare concentrazioni sicuramente non irritanti per la cute.

Qualora si sospetti una reazione cellulo-mediata si esegue nel bambino il **test intradermico a lettura tardiva**, meno frequentemente il **patch test**; se invece i sintomi sono suggestivi di una reazione IgE-mediata, si eseguono **prick test** e **intradermoreazioni a lettura immediata**.

I test cutanei a lettura immediata devono essere eseguiti 4-6 settimane dopo la comparsa della reazione per una possibile deplezione di IgE ed entro 3-6 mesi dalla reazione stessa perché col tempo le IgE potrebbero diminuire, questo non è vero per tutti i farmaci ad es. non lo è per i curari. Mentre i test a lettura tardiva possono essere eseguiti anche dopo questi tempi. Le reazioni sistemiche in corso di test cutanei sono rare, ma non eccezionali.

Tabella 6

Concentrazioni da usare in quanto non irritanti, quando si eseguono skin prick test (SPT), intradermo (IDT), patch test (PT) per farmaci beta-lattamici e FANS

Farmaco	SPT	IDT	Patch
Penicilloyl-poly-L-lysina	5 x 10^{-5} mM	5 x 10^{-5} mM	NA
Determinanti Minori	2 x 10^{-2} mM	2 x 10^{-2} mM	NA
Benzylpenicillina	10.000 UI	10.000 UI	5%
Amoxicillina	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Ampicillina	20 mg/ml	20 mg/ml	5%
Cephalosporine	2 mg/ml	2 mg/ml	5%
Pirazolonici*	Polvere	0,1 mg/ml	10%
Cox2-inibitori**	Polvere		10%
Altri FANS***	Polvere	0,1 mg/ml	10%

Da Brockow K et al. Allergy 2013; 68: 702-12.

* *Pirazolonici: metamizolo, paracetamolo, propyphenazone, aminopirina, fenazone e fenilbutazone.*

** *Cox2-inibitori: celecoxib, etoricoxib e valdecoxib.*

*** *Altri FANS: aspirina, ibuprofene, naproxene, indometacina, diclofenac, fenoprofen, meloxicam, ac. mefenamico, nimesulide.*

Test di tolleranza

Test di tolleranza (TT) o test di provocazione o "test dose" è la somministrazione controllata di un farmaco a scopo diagnostico, fatta sotto sorveglianza medica. Il TT è considerato in letteratura il gold standard nella diagnostica delle reazioni da ipersensibilità a farmaco, anche a causa della scarsa sensibilità di altri mezzi diagnostici come i test cutanei e di laboratorio. Tuttavia, è anche il test più rischioso e va eseguito sotto stretto controllo medico tenendo a disposizione mezzi e personale in grado di fronteggiare le reazioni avverse.

Le principali indicazioni per un TT sono riportate in tabella 7.

Durante il TT possono mancare gli eventuali co-fattori presenti al momento dell'assunzione del farmaco, quali l'ansia in corso di anestesia locale, l'asma latente, l'orticaria cronica, l'allergia alimentare subclinica o un'infezione virale.

Il test andrebbe fatto tra 4 settimane e 4-6 mesi dalla reazione. Se l'intervallo è diverso ripetere il test dopo 2-4 settimane. Non c'è accordo su come condurre il test: in genere per le reazioni immediate s'inizia con 1/10-1/10.000 della dose terapeutica per via orale o fino a 10^{-9} se la via è parenterale; per le reazioni tardive

s'inizia con 1/100 della dose e si aumenta tale dose di 2-10 volte per arrivare alla dose cumulativa terapeutica per poi dare in seguito la dose terapeutica in unica somministrazione dopo 8-12 ore (secondo l'emivita del farmaco). L'intervallo tra una dose e la successiva è di 30 minuti o più (a seconda del tempo intercorso tra la pregressa assunzione del farmaco e la comparsa dei sintomi). Se possibile, non fare più di 4-5 somministrazioni per la possibile induzione di tolleranza.

Per le reazioni tardive, come per le reazioni immediate, si continua solitamente la somministrazione della dose piena giornaliera per almeno 5 giorni.

Tabella 7

Indicazioni e controindicazioni al test di tolleranza

TT indicato	TT non raccomandato o controindicato
• Escludere una reazione allergica in un paziente con storia non suggestiva e sintomi non specifici, per esempio sintomi vaso-vagali in corso di anestesia locale; • individuare farmaci sicuri, non correlati farmacologicamente e/o strutturalmente, in un paziente con allergia dimostrata, per esempio antibiotici alternativi in un paziente con allergia a betalattamici, anche per rassicurare pazienti ansiosi che non assumerebbero il farmaco senza la prova della tolleranza; • escludere la reattività crociata in caso di allergia dimostrata: a una cefalosporina in allergico alla penicillina o a una aminopenicillina; un FANS alternativo; • fare diagnosi certa in una storia suggestiva di allergia, ma con test allergologici negativi o non conclusivi o non disponibili, per esempio in un caso di eruzione maculo-papulare da aminopenicillina con test allergologici negativi; • in caso di reazione tardiva (ad esempio eruzione maculo-papulare di probabile origine post-infettiva) da aminopenicillina anche prima di eseguire test a lettura tardiva.	• IgE o test cutanei positivi per il farmaco e storia concordante di reazione IgE-mediata; • eritema fisso a carattere bolloso; • AGEP (pustolosi esantematosa acuta generalizzata); • Necrolisi epidermica tossica o Sindrome di Lyell; • Sindrome di Stevens-Johnson; • sindrome da "ipersensibilità" con eosinofilia (DRESS); • Vasculiti sistemiche; • anafilassi grave; • malattie autoimmuni da farmaci: lupus-like, pemfigoidi, ecc.; • manifestazioni d'organo quali: epatite acuta, ittero colestatico acuto nefrite interstiziale acuta, glomerulonefrite polmonite interstiziale, anemia emolitica, piastrinopenia, granulocitopenia; • gravi patologie in atto (tranne che per farmaci indispensabili per la vita).

PREMEDICAZIONE

La premedicazione con corticosteroidi e antistaminici non è noto se sia in grado di prevenire le reazioni IgE-mediate. Potrebbe anzi mascherare i primi segni della reazione e quindi la pronta interruzione della somministrazione e l'impiego di mezzi terapeutici. La questione rimarrà controversa fino a che non saranno pubblicati per ogni farmaco studi controllati, molto difficili da accettare eticamente.

DESENSIBILIZZAZIONE

La desensibilizzazione trova indicazione in una patologia che comporta pericolo di vita e per la quale una terapia alternativa efficace non è disponibile. Nella pratica clinica si tratta di un'evenienza eccezionale che deve essere affrontata da specialisti esperti e in ambiente protetto.

PREVENZIONE/EDUCAZIONE DEL PAZIENTE

A livello di prevenzione secondaria, è opportuno che i genitori del bambino con pregressa reazione da ipersensibilità a farmaco seguano alcune semplici regole quali:

- evitare il farmaco responsabile ed eventuali farmaci correlati strutturalmente o funzionalmente; essere forniti dei nomi delle molecole e dei nomi commerciali dei farmaci da evitare;
- assumere farmaci solo su prescrizione medica e solo in casi di effettiva necessità;
- preferire la via orale, in quanto più sicura di quella parenterale e topica;
- Iin caso di alto rischio di reazione da ipersensibilità, evitare beta-bloccanti, che possono aggravare la reazione e diminuire l'efficacia della terapia con adrenalina;
- avere a disposizione le indicazioni fornite dallo specialista e presentare sempre il referto delle prove allergologiche a qualsiasi medico che prescrive farmaci o in occasione di ricoveri;
- in caso di reazione ai farmaci seguire il piano di azione fornito dallo specialista su quali farmaci di soccorso utilizzare e quale comportamento tenere.

Bibliografia

- Bircher AJ, Scherer Hofmeier K. Drug hypersensitivity reactions: Inconsistency in the use of the classification of immediate and nonimmediate reactions. J Allergy Clin Immunol 2012; 129 (1): 263-4.
- Brockow K et al; the ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy 2013; 68: 702-12.
- Demoly P et al. International Consensus on drug allergy. Allergy 2014; 69: 420-37.
- Kowalski ML et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Allergy 2013; 68: 1219-32.

LINEE GUIDA E DOCUMENTI IN ALLERGOLOGIA

Giovanni Simeone, Luigi Terracciano, Maria Carmen Verga

Per rispondere ai quesiti clinici che il medico si pone nella sua pratica quotidiana, secondo la Gerarchia delle Evidenze, si dovrebbe iniziare la ricerca e la consultazione proprio dalle pubblicazioni secondarie o terziarie (Linee Guida Evidence-Based, Revisioni Sistematiche, Documenti di Consensus).

In questo nostro capitolo sono elencate le più importanti ed aggiornate Linee Guida, o altri documenti di sintesi che riguardano le allergie; sono indicati anche i vari link da cui poterle comodamente scaricare sul proprio pc.

Sono inoltre riportati documenti e pubblicazioni di utilità pratica, nonchè materiale divulgativo per le famiglie.

ALLERGIE ALIMENTARI

- **EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy.** Allergy 2014 Aug; 69 (8): 1008-25.
- **BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy**. Clinical & Experimental Allergy 2014; 44: 642-672.
- Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States-Report of the NIAID Sponsored expert Panel JACI December 2010; 126: 6 (Suppl.): S1-S58.
- Sampson H et al. **Food allergy: A practice parameter update 2014**. JACI Nov 2014; 134 (5).
- World Allergy Organization (WAO) **Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines.** Pediatr Allergy Immunol 2010 Jul; 21 (Suppl. 21): 1-125.
- Clark T, Skypala I et al. **British Society for Allergy and Clinical Immunology guidelines for the management of egg allergy.** Clinical & Experimental Allergy 2010; 40: 1116-1129.

- National Institute for Health and Clinical Excellence. **Food allergy in children and young people. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings.** http://pathways.nice.org.uk/pathways/food-allergy-in-children-and-young-people
- Carina Venter, Trevor Brown et al. **Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy - a UK primary care practical guide**. Clinical and Translational Allergy 2013; 3: 23.
- Papadopoulou A et al. **Management Guidelines of Eosinophilic Esophagitis in Childhood**. JPGN 2014; 58: 107-118.

ASMA

- **Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2015**. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015.pdf. 20th May 2015.
- **Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention: online appendix. 2015**. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Appendix2015May19.pdf. 20th May 2015.
- SIGN 141: **British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline October 2014.** https://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines-and-quality-standards/asthma-guideline/
- **Canadian Thoracic Society Asthma Clinical Assembly. Canadian Thoracic Society 2012 guidelines update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults**. Can Respir J 2012 Mar-Apr; 19 (2): 127-64. Erratum in: Can Respir J 2013 May-Jun; 20 (3): 185.
- **Gestione dell'attacco acuto di asma nel bambino** (SIP 2009).

DERMATITE ATOPICA

- SIGN. **Management of atopic eczema in primary care** - sign.ac.uk/guidelines/fulltext/125/index.html 2011.
- Work Group: Eichenfield LF, Wynnis LT. **Guidelines of care for the management of atopic dermatitis Section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies.** J Am Acad Dermatol 2014; 71 (1).

RINITE

- Elizabeth Angiera, Jenny Willingtonb. **Management of allergic and non-allergic rhinitis: a primary care summary of the BSACI guideline Primary Care.** Respiratory Journal 2010; 19 (3): 217-222.
- **Progetto ARIA - Rinite Allergica e suo impatto sull'Asma.** www.progetto-aria.it

ALLERGIA AI FARMACI

- NICE guidelines [CG183]. **Drug allergy: diagnosis and management of drug allergy in adults, children and young people.** 2014. https://www.nice.org.uk/guidance/cg183.

MATERIALE EDUCAZIONALE

- http://www.siaip.it/show/Materiale%20educazionali/21
- **Come si effettua il lavaggio nasale.**
- **Come si usa:**
  Fastjekt (dal sito Selfhelp pediatrico), il distanziatore Fisiochamber con lo spray per l'asma, JEXT nell'anafilassi, la bomboletta spray per l'asma, il FASTJEKT nell'anafilassi, con il BABYHALER, il dispositivo DISKUS, il dispositivo TURBOHALER, lo spray con il DISTANZIATORE.
- **Come costruirsi da soli un distanziatore...due bottigliette di plastica, un pò di cerotto... fatto!**
- **Gli acari della polvere... visti da vicino.**
- **Bollettino dei pollini - Università di Tor Vergata. Dati forniti dal centro di monitoraggio Aerobiologico di Tor Vergata.**
- **Calendari pollinici - Rete Nazionale AIA.**
- **AllergyMonitor free app.**
  Requisiti: Compatibile con iPhone 3GS, iPhone 4, iPhone 4S, iPhone 5, iPod Touch (3ª generazione), iPod touch (4ª generazione), iPod touch (5ª generazione) e iPad. Richiede l'iOS 5.0 o successive. Compatibile con Android.

ALTRI DOCUMENTI

- **Campagna di sensibilizzazione sulle allergie promossa da EAACI-AAITO-SIAIP.**
  http://www.siaip.it/inside/Documenti/1922
- **Consensus SIP-SIPPS-SIAIP. Prevenzione delle allergie alimentari e respiratorie. Uno strumento per la pratica quotidiana.**
  http://www.sipps.it/pdf/rivista/anno9/4ss_2014.pdf
- **Atlante Mondiale delle Allergie (EAACI 2014).**
  http://www.siaip.it/inside/Documenti/1834
- **Choosing Wisely (scegliere con saggezza).**
  http://www.siaip.it/inside/Documenti/1723
- **Raccomandazioni per il bambino allergico a scuola (SIAIP-Federasma**).
  http://www.siaip.it/inside/Documenti/1925

Finito di stampare nel mese di Dicembre 2015.

ISBN 88-6135-181-6
978-88-6135-181-3

EDITEAM
GRUPPO EDITORIALE