



**CONVEGNO REGIONALE SIAIP
TRENTINO ALTO ADIGE - SÜDTIROL**

con la partecipazione dei Pediatri della Rete Allergologica Pediatrica Trentina e
dei Servizi di Allergologia e Dermatologia Pediatrica
dell'Ospedale Anna Meyer di Firenze

INCONTRI E CONTROVERSIE

IN IMMUNO-ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

SABATO 8 SETTEMBRE 2018

Grand Hotel **TERME di COMANO - TRENTINO**

**partecipazione gratuita
6 crediti ECM**



Patrocini richiesti:



PROLOGO

RINGRAZIAMENTI

Caro Collega,

desidero ringraziare Te ed ognuno dei Colleghi che hanno contribuito alla riuscita ed al successo del Convegno “Incontri e Controversie in Immuno-Allergologia Pediatria” che abbiamo tenuto sabato scorso alle Terme di Comano.

Credo che il coinvolgimento di tutti Voi ed in particolare l'entusiasmo dei Colleghi più giovani, abbia fatto di questo incontro un evento caratterizzato da una partecipazione e da momenti di confronto davvero rari.

Ai miei, si uniscono anche i più sentiti ringraziamenti ed il saluto delle Terme di Comano, che ancora una volta ci hanno ospitato e sostenuto nel nostro lavoro. Un centro che crede e investe nella ricerca scientifica e nella formazione medica è un luogo privilegiato dove poter dar vita e svolgere questi nostri incontri congressuali.

Sabato 8 settembre abbiamo aperto una strada di collaborazione e scambio che, mi auguro, saprà portarci lontano.

Con cordialità.

Ermanno Baldo

Direttore Sanitario Terme di Comano

Elena Andreolli

Consigliere Delegato Terme di Comano



INDICE

LE FEBBRI PERIODICHE (PROF. MARZIA DUSE) a cura di Luca Pecoraro	2
LA RETE ALLERGOLOGICA IN TRENTINO: ESEMPIO DI INTEGRAZIONE TRA OSPEDALE E TERRITORIO (DR. MANUELA PACE) a cura di Serena Moser	10
APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE ALL'ALLERGIA A VELENO D'IMENOTTERI (DR. CRISTINA DOLCI) a cura di Stefano Pattini	19
FOOD PROTEIN INDUCED ENTEROCOLITIS SYNDROME (FPIES): DALLA DIAGNOSI ALLA TERAPIA E NON SOLO (DR. SIMONA BARNI) a cura di Lucrezia Sarti	28
LA GESTIONE DEL BAMBINO CON SOSPETTA ALLERGIA AGLI ANTIBIOTICI BETA- LATTAMICI (DR. FRANCESCA MORI) a cura di Giulia Liccioli	42
C'ERA UNA VOLTA...LA CHERATOCONGIUNTIVITE VERNAL (DR. NERI PUCCI) a cura di Diana De Bellis	51
LA SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE DEL SONNO IN ETÀ PEDIATRICA (PROF. GIAMPAOLO RICCI) a cura di Alice Marzatico	59
LE NOVITÀ E LA COMUNICAZIONE NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON DERMATITE ATOPICA (DR. CESARE FILIPPESCHI) a cura di Dora Di Mauro	71
IL FUTURO DELL'ALLERGOLOGIA PEDIATRICA (PROF. ELIO NOVEMBRE) a cura di Mattia Giovannini	79



LE FEBBRI PERIODICHE

CONTATTO

marzia.duse@
uniroma1.it

PROF. MARZIA DUSE (ROMA)

RELAZIONE A CURA DI LUCA PECORARO (JM VERONA)

INTRODUZIONE

La PFAPA (Periodic Fever, Aphthous stomatitis, Pharyngitis and Adenitis), è conosciuta come la febbre periodica per eccellenza, con una periodicità assolutamente regolare. Un'altra febbre periodica associata ad intervalli costanti di presentazione è la neutropenia ciclica, caratterizzata dalla periodica riduzione nella conta dei granulociti neutrofili fino ad un nadir e successiva ripresa in periodi rigidamente fissi, che possono comprendere un arco di tempo di 21 giorni, 30 giorni o 14 giorni.

FEBBRE DI ORIGINE SCONOSCIUTA

Non rientra nei sottotipi di febbre periodica; nello specifico, essa assume i connotati di una febbre prolungata. Nella dizione corrente, le febbri autoinfiammatorie si considerano ugualmente “periodiche” anche se hanno una periodicità non costante ed irregolare, ma è un dato di fatto che sono febbri che continuano a ripresentarsi. Il termine di malattie autoinfiammatorie è stato coniato quando è stato identificato il gene per la febbre mediterranea e ancora non si sapeva che questi episodi avessero una causa immunologica; si sapeva solo che



LE FEBBRI PERIODICHE

non avendo alterazioni dell'immunità adattiva (sono normali i titoli anticorpali, i T e i B linfociti, non vi sono autoanticorpi né cellule T autoreattive) e non avendo neppure una causa infettiva evidente, apparivano innescarsi da sole, da cui la definizione di "autoinfiammatorie". Ora invece sappiamo che l'innescò della febbre è causato da alterazioni dell'immunità innata, responsabile di una gamma molto variegata di malattie che hanno caratteristiche comuni anche se l'infiammazione può essere sia organo-specifica sia sistemica.

L'AMBULATORIO DEL PEDIATRA

Come orientarsi davanti ad un bambino che ha febbri ricorrenti, manifestazioni cutanee di tipo orticarioide associate a febbre e a una sintomatologia variabile, come ad esempio artralgie o artriti?

CAPS

Il primo sospetto diagnostico deve essere indirizzato verso le sindromi periodiche associate alle criopirinopatie (CAPS); se ne conoscono tre più importanti tipologie:

- orticaria da freddo autoinfiammatoria (FCAS: Familial Cold Autoinflammatory Syndrome)
- sindrome di Muckle-Wells (MWS)
- CINCA (Chronic Infantile Neurologic Cutaneous and Articular syndrome)



LE FEBBRI PERIODICHE

FCAS

Si tratta di una forma di orticaria; è episodica, è innescata dall'esposizione al freddo ed è particolarmente grave perché si accompagna a febbre alta, dolori muscolari, dolori articolari; non viene segnalato un particolare ritardo diagnostico.

MUCKLE-WELLS

E' l'unica febbre realmente periodica; è caratterizzata infatti da febbri ricorrenti, congiuntivite, segni di sordità, possibili artralgie e piccoli screzi neurologici che possono insorgere a qualunque età; la patogenesi risiede in una alterazione dell'inflammosoma, che si attiva in quanto il gene che lo regola è alterato. Viene segnalato un ritardo di diagnosi dai 2 agli 8 anni.

CINCA

E' una malattia cronica, caratterizzata da un esordio neonatale con alterazioni neurologiche gravi; in genere viene diagnosticata in epoca neonatale.

FEBBRI PERIODICHE MONOGENICHE

A fronte invece di un bambino che non ha manifestazioni cutanee, ma solo febbri ricorrenti, si deve pensare necessariamente alla possibilità che si tratti di una



LE FEBBRI PERIODICHE

febbre o periodica o ricorrente tipica delle forme autoinfiammatorie monogeniche, di cui le più importanti e più frequenti, pur nella loro rarità, sono:

- la febbre mediterranea
- la Sindrome da IperIgD (Sindrome da deficit di mevalonato-chinasi)
- la TRAPS (Tumor necrosis factor Receptor Associated Periodic Syndrome)

Il gruppo di reumatologi di Genova ha costruito uno score, disponibile in Internet, che valuta i sintomi più significativi e rilevanti ai fini di un sospetto diagnostico di una sindrome autoinfiammatoria, come dolore addominale, l'interessamento articolare, il dolore toracico, la diarrea. (Fig. 1)

Diagnostic score	
Age at onset (months):	18
Abdominal pain:	☒ Never ☐ Sometimes ☐ Often ☐ Always
Aphthosis:	☐ Never ☒ Sometimes ☐ Often ☐ Always
Thoracic pain:	☐ Never ☐ Sometimes ☒ Often ☐ Always
Diarrhea:	☐ Never ☒ Sometimes ☐ Often ☐ Always
Family history:	☒ Yes ☐ No
Calculate	

Fig. 1



LE FEBBRI PERIODICHE

Si inseriscono i dati rilevati nel paziente, che sono emersi nella visita e il sistema in maniera automatica calcola la probabilità che il bambino sia affetto o meno da una malattia autoinfiammatoria.

Tale calcolo assume soltanto un connotato indicativo, non probatorio; può essere utile per indirizzare l'iter diagnostico:

- se la probabilità è 0, non è opportuno seguire la via dell'accertamento molecolare, in quanto manca l'appropriatezza diagnostica
- se viceversa la probabilità è discreta, è indicato procedere nell'accertamento diagnostico

Da un punto di vista pratico, il sintomo febbre è dominante e va inserito nel contesto dei diversi sintomi che caratterizzano le singole forme di febbri periodiche.

LA PATOGENESI – L'INFLAMMOSOMA

La conoscenza della complessità del meccanismo della infiammazione ci ha consentito di capire il collegamento dell'alterazione dei geni dell'inflammosoma a diverse condizioni cliniche la cui identificazione è in progressivo aumento.

E' noto che il riconoscimento molecolare avviene attraverso i Toll-Like Receptor, recettori dell'immunità innata, che riconoscono virus, batteri, sequenze proteiche diverse. La loro attivazione innesca la via NF-KB, il cui effetto finale è produrre



LE FEBBRI PERIODICHE

citochine infiammatorie, tra cui le più importanti sono IL-1 e IL-18, che vengono prodotte e rilasciate nel citoplasma come pro-citochine, non attive in tale forma. A questo punto interviene l'inflammosoma con la sua azione di clivaggio che trasforma tali pro-citochine in forma attiva e, rilasciate nel sito infiammatorio, contribuiscono massivamente ad aumentare l'infiammazione. Nello specifico, l'inflammosoma possiede diverse proteine sensorie in grado di attivarlo: attraverso il terminale sensitivo, ognuna di queste percepisce segnali diversi: alcune percepiscono infezioni virali, altre infezioni batteriche, altre ancora alterazioni metaboliche o la presenza di necrosi cellulare. Attraverso l'altro terminale (porzione effettrice) attivano la caspasi, enzima che catalizza la trasformazione in forma attiva delle IL infiammatorie.

In un esempio ludico, si può immaginare l'inflammosoma come un "giocattolo" che viene assemblato e disassemblato in risposta ad ogni stimolo infiammatorio. La conseguenza è che quando si parla di inflammosoma, ci si riferisce a inflammosomi diversi, che hanno strutture diverse perché sono stati prodotti da cause diverse, ma la cui azione confluisce comunque in un unico effetto finale che consiste nel clivaggio dell'IL-1 e IL-18 e nell'emissione di un vescicoloma specifico per ogni inflammosoma. In presenza di alterazioni dei geni NLRP, NLC4, che provocano guadagno di funzione, ossia un aumento patologico della loro attività, basta un



LE FEBBRI PERIODICHE

minimo stimolo, che per un altro soggetto è totalmente irrilevante, a far partire una tempesta infiammatoria che ha difficoltà estrema a regolarsi e a spegnersi.

Si evince come l'inflammosoma sia una struttura estremamente complessa; questo spiega la grande eterogeneità delle manifestazioni cliniche, che sono però sottese da un unico comune denominatore: la febbre.

Studi sulla PFAPA, che è la forma periodica più banale e frequente, hanno riscontrato che molti pazienti affetti ha mutazioni di geni dell'inflammosoma analoghe a quelle che sottendono la febbre familiare mediterranea o le sindromi autoinfiammatorie, ma in eterozigosi, con quadri clinici mild, meno gravi e a più rapida risoluzione.

PFAPA

In caso di sospetto di PFAPA, l'unico test che conferma la diagnosi clinica è quello di risposta agli steroidi: se il bambino risponde alla monodose di steroidi, ovviamente in presenza dei segni caratteristici, si può formulare la diagnosi di PFAPA e va continuata la terapia dei singoli attacchi febbrili con corticosteroide per via orale in monodose fino alla risoluzione spontanea; se però la terapia non è efficace (gli intervalli si accorciano e gli episodi si intensificano), al momento attuale restano solo due opzioni: procedere alla tonsillectomia oppure continuare con lo steroide. Proprio sulla base delle similitudini con le forme



LE FEBBRI PERIODICHE

autoinfiammatorie, è stata tuttavia tentata la profilassi con colchicina, con buoni risultati, per cui, di fronte di un bambino con PFAPA in cui gli episodi si intensificano è possibile associare alla terapia al bisogno con steroidi per os, la profilassi con colchicina che porta alla risoluzione progressiva degli episodi febbrili; in genere nell'arco di un mese.

BIBLIOGRAFIA

- Marshall GS. Prolonged and recurrent fevers in children. J Infect 2014. 68: S83-93.
- Lidar M, Giat E. An Up-to-date Approach to a Patient with a Suspected Autoinflammatory Disease. Rambam Maimonides Med J 2017. 8: e0002.
- de Torre-Minguela C, Mesa del Castillo P and Pelegrín. The NLRP3 and Pyrin Inflammasomes: Implications in the Pathophysiology of Autoinflammatory Diseases. Front. Immunol 2017. 8:43.



LA RETE ALLERGOLOGICA IN TRENTINO: ESEMPIO DI INTEGRAZIONE FRA OSPEDALE E TERRITORIO

CONTATTO

**manuela.pace
@apss.tn.it**

DR. MANUELA PACE (ROVERETO)

RELAZIONE A CURA DI SERENA MOSER (JM VERONA)

In questa relazione la Dott.ssa Pace ha parlato della Rete Allergologica in Trentino, un progetto nato con l'obiettivo di offrire un appropriato management delle malattie allergiche, patologie in costante aumento negli ultimi anni con un crescente impatto socio-sanitario ed economico.

Una corretta gestione dei bambini allergici ed un percorso condiviso tra ospedale e territorio permetterebbe una diagnosi precoce e corretta evitando quindi terapie inadeguate, con conseguente vantaggio anche sulla spesa sanitaria. L'obiettivo perseguito in quest'ottica è stata la progettazione e la costruzione di una Rete Allergologica Pediatrica Provinciale, ritenuta lo strumento più idoneo per la miglior definizione dei percorsi clinico-diagnostici in ambito allergologico, in grado di disegnare una rete assistenziale riconoscibile dagli utenti e dagli operatori e capace di valorizzare e razionalizzare le strutture ed il personale sanitario già operativi in quest'ambito.

Il progetto della Rete Allergologica in Trentino non è stata una novità in Italia ma ha preso spunto da altre realtà sanitarie. Infatti anche in Piemonte nel 2004 si è iniziato a parlare di Rete Allergologica: in questo caso però si trattava di una rete di tipo ospedaliero, cioè sono stati messi in relazione tra di loro servizi di



LA RETE ALLERGOLOGICA IN TRENTINO: ESEMPIO DI INTEGRAZIONE FRA OSPEDALE E TERRITORIO

allergologia attivi in tutte le aziende sanitarie piemontesi con servizi informatici in maniera tale da adeguare i loro percorsi terapeutici, di prevenzione e di diagnosi mediante protocolli comuni. Sono stati fatti anche degli osservatori sulla gestione delle gravi reazioni in allergologia, di cui abbiamo informazioni tramite report fino al 2009.

Nata formalmente nel 2009, anche la Rete Allergologica in Toscana aveva come obiettivo quello di definire le competenze di primo, secondo e terzo livello, ottimizzare il raccordo ospedale-territorio e stabilire le modalità per una formazione continua integrata. Nel primo livello sono stati coinvolti anche in questo caso i Pediatri di Libera Scelta, deputati alla diagnosi, alla terapia di base ed al follow-up; la loro formazione garantita mediante degli incontri continui.

La Dott.ssa Pace ha inoltre esposto gli obiettivi della Rete Allergologica in Trentino, ovvero:

- garantire una modalità di approccio integrato alla patologia allergica, facilitando l'accesso degli utenti alle strutture ed attuando percorsi interspecialistici;**
- garantire la qualità delle prestazioni con risposte omogenee sul territorio, una continuità assistenziale ed un'equità di accesso alle cure;**
- garantire il migliore utilizzo delle risorse umane, utilizzando sia gli Specialisti di Allergologia Pediatrica già disponibili e completando la Rete**



LA RETE ALLERGOLOGICA IN TRENTINO: ESEMPIO DI INTEGRAZIONE FRA OSPEDALE E TERRITORIO

con l'inserimento degli Specialisti Pediatri di Libera Scelta formati con il "Corso di Alta formazione Universitaria in Allergologia e Immunologia Pediatrica" e mediante stage formativi presso i centri di terzo livello, coordinando le attività sanitarie degli operatori non specialisti;

- facilitare il passaggio di informazioni ed uniformare procedure e protocolli all'interno della Rete;
- predisporre un iter per la gestione delle patologie di maggiore impegno;
- garantire un'efficace valutazione delle attività svolte.

La Rete Allergologica Trentina è organizzata su tre livelli: un primo livello effettuato dai Pediatri di Libera scelta che hanno aderito alla formazione della Rete Allergologica Pediatrica; un secondo livello attuato presso gli ambulatori di Trento e Rovereto ed infine un terzo livello effettuato presso l'Ospedale di Rovereto, che si avvale di personale qualificato nella diagnostica di terzo livello.

Il primo livello prevede l'inquadramento e la gestione di patologie come oculorinite allergica, asma episodica e dermatite atopica lieve e garantisce prestazioni diagnostiche definite di primo livello come visita, esecuzione di allergotest cutanei e dei test di funzionalità respiratoria di screening (spirometria basale e dopo broncodilatazione) ed infine una prescrizione terapeutica adeguata.

Sono stati coinvolti diversi ambulatori distribuiti nei diversi distretti (2 pediatri di libera scelta presso il Distretto Centro Nord, 2 presso il Distretto Centro Sud, 4



LA RETE ALLERGOLOGICA IN TRENTINO: ESEMPIO DI INTEGRAZIONE FRA OSPEDALE E TERRITORIO

Pediatrati di Libera Scelta presso il Distretto Est ed infine 2 presso il Distretto Ovest). Possono essere considerate attività di primo livello le visite allergologiche pediatriche con priorità RAO (Raggruppamento di Attesa Omogeneo) “RAO C”, “RAO E” e con prescrizione di una valutazione allergologica pediatrica di primo livello. Alle prestazioni di primo livello si accede su appuntamento con prescrizione del Pediatra di Libera Scelta dell’assistito. La prenotazione della prima visita viene fatta attraverso il CUP, mentre le eventuali visite successive, definite in un percorso clinico – terapeutico proposto e condiviso con il Pediatra di Libera Scelta o con il MMG, sono prenotate direttamente dal personale dell’ambulatorio.

Il secondo livello prevede visite allergologiche e broncopneumologiche pediatriche sia come prima visita che come follow-up, diagnostica per allergie alimentari anche con esecuzione del test di provocazione, spirometria globale, test di broncodilatazione e test da sforzo con corsa libera.

Questi esami vengono effettuati anche dal terzo livello con aggiunta anche di test da sforzo con tapis roulant, test di valutazione per la tolleranza allo sforzo, diagnostica per allergia a farmaci e vaccini (Canale Verde), impostazione di un percorso diagnostico nel sospetto di allergia al veleno di imenotteri, misura delle resistenze bronchiali, dosaggio dell’ossido nitrico esalato e nasale, citologia nasale e dell’escreato bronchiale indotto con inalazione di soluzione ipertonica, raccolta dell’escreato bronchiale per coltura con determinazione di



LA RETE ALLERGOLOGICA IN TRENTINO: ESEMPIO DI INTEGRAZIONE FRA OSPEDALE E TERRITORIO

antibiogramma. Ad eccezione del percorso diagnostico nel sospetto di allergia al veleno di imenotteri che viene eseguito presso l'Ospedale di Trento, le restanti indagini di terzo livello vengono effettuate presso la Pediatria di Rovereto, dove essendo presente anche il Centro di Fibrosi Cistica, si dispone di personale infermieristico e fisioterapistico qualificato. (Fig. 1)

Tabella riepilogativa

Livelli	RETE ALLERGOLOGICA PROVINCIALE	
	Prestazioni	Struttura erogatrice
I	- visite allergologiche pediatriche RAO C e RAO E, ovvero quando i bisogni clinici del paziente rientrano nelle parole chiave riportate nella tabella che segue: - valutazione allergologica pediatrica di primo livello - esecuzione di prick test cutanei; - spirometria basale e dopo broncodilatatore.	P.L.S. rete * Centri di II livello se non posti disponibili in lista di presso le strutture territoriali.
II	- visita allergologica e broncopneumologica pediatrica - visita allergologica e broncopneumologica pediatrica di controllo in follow up - diagnostica per l'allergia agli alimenti anche con esecuzione del test di tolleranza - spirometria globale - spirometria con test di bronco dilatazione - test da sforzo con corsa libera.	U.O. Pediatria ospedale di Trento
		U.O. Pediatria ospedale di Rovereto
III	- spirometrie e protocollo diagnostico per la valutazione della tolleranza ai farmaci per via inalatoria - test da sforzo con tapirullant - test di valutazione per la tolleranza allo sforzo - diagnostica per allergia a farmaci e vaccini - diagnostica per allergia al veleno di imenotteri - resistenze bronchiali - dosaggio dell'ossido nitrico esalato e nasale - citologia nasale e dell'escreato bronchiale	U.O. Pediatria ospedale di Rovereto

Fig. 1



LA RETE ALLERGOLOGICA IN TRENTINO: ESEMPIO DI INTEGRAZIONE FRA OSPEDALE E TERRITORIO

L'iter operativo prevede quindi che il Pediatra di Libera Scelta effettui una prescrizione specificando quello che è necessario per il proprio paziente che verrà inviato o al primo, al secondo o al terzo livello. (Fig. 2)

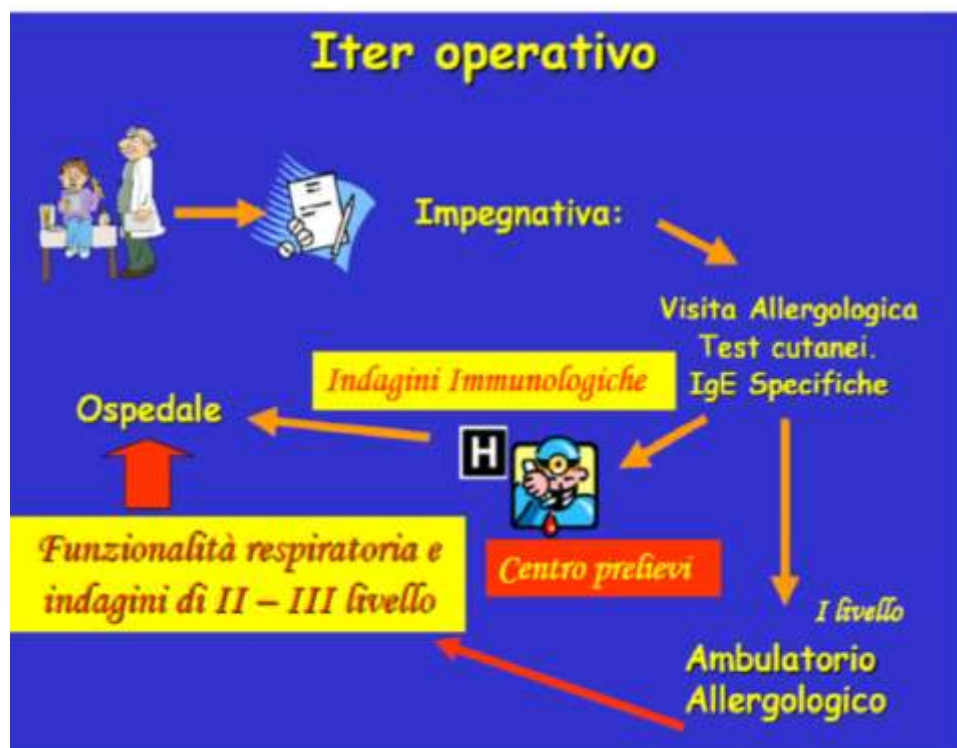


Fig. 2

La fase operativa è iniziata in maniera discontinua nel giugno 2016; alcuni centri hanno iniziato contemporaneamente, mentre altri in seguito per necessità



LA RETE ALLERGOLOGICA IN TRENTINO: ESEMPIO DI INTEGRAZIONE FRA OSPEDALE E TERRITORIO

logistiche o organizzative aziendali. Dall'inizio dell'attività a fine agosto 2018 sono state effettuate dal primo livello 1.223 visite, suddivise nei diversi distretti come illustrato. (Fig. 3)

Dall'inizio dell' attività (06/16 -08/2018) sono state effettuate dal primo livello 1223 visite

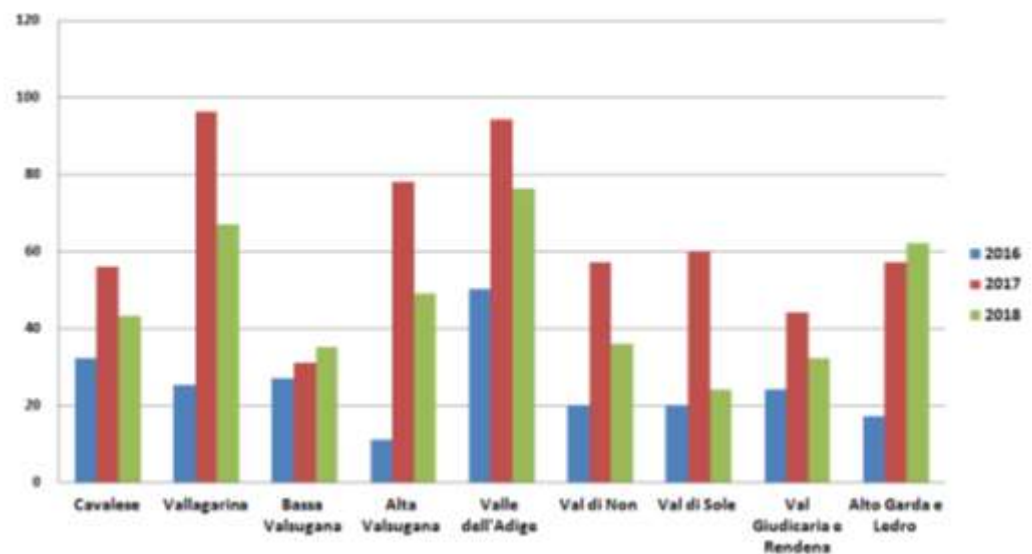


Fig. 3

Nel 2016 sono state effettuate 226 visite, di cui soltanto il 3,5% hanno in seguito presentato la necessità di effettuare ulteriori accertamenti presso il secondo o terzo livello, in particolare per test da sforzo, test di provocazione orale o per



LA RETE ALLERGOLOGICA IN TRENTINO: ESEMPIO DI INTEGRAZIONE FRA OSPEDALE E TERRITORIO

immunoterapia per veleno di imenotteri. Due pazienti tra le 226 visite sono stati poi seguiti in follow-up sul territorio a livello della Rete Allergologica.

Nel 2017 sono state effettuate 573 visite, di cui il 2% (da notare quindi il trend in diminuzione) ha effettuato visite e accertamenti presso il secondo e terzo livello.

13 pazienti invece sono stati seguiti in follow-up a livello della Rete Allergologica.

Nel corso del 2018 fino a fine agosto sono state effettuate 424 visite, di cui l'1,5% è stato valutato presso il secondo o terzo livello. Di queste 424 visite, 8 pazienti provenivano dai centri di secondo e terzo livello.

La Rete Allergologica non è sempre stata attiva, vi sono stati dei periodi in cui non sono stati effettuati gli ambulatori di primo livello per necessità logistiche e organizzative collegate ai Pediatri di Libera Scelta, per cui questi numeri potrebbero essere incrementati in futuro.

In conclusione, la percentuale di pazienti che dalla Rete si sono rivolti ai centri di secondo e terzo livello è estremamente bassa, sempre inferiore al 3%, ed inoltre c'è stata una riduzione delle liste di attesa con un aumento delle prestazioni erogate, in quanto le attività eseguite presso gli Ospedali di Rovereto e Trento sono rimaste pressoché identiche agli anni scorsi.

In futuro sicuramente sarà necessario incrementare l'appropriatezza prescrittiva del medico curante con un percorso che deve essere condiviso con gli operatori del CUP, favorire un ritorno dei pazienti afferenti ai centri di secondo e terzo livello



LA RETE ALLERGOLOGICA IN TRENTINO: ESEMPIO DI INTEGRAZIONE FRA OSPEDALE E TERRITORIO

verso il primo livello quando necessario ed inoltre rivedere il trattamento economico dei Pediatri di Libera Scelta, vista l'assenza di questo ruolo all'interno dell'Accordo Collettivo Nazionale per la Pediatria di Libera Scelta.

In conclusione, la realizzazione di questo percorso non è stato assolutamente facile, tuttavia la collaborazione tra colleghi ospedalieri e del territorio ha portato ad un arricchimento reciproco e sicuramente ad un beneficio per i pazienti avvicinando la specialistica al territorio.

BIBLIOGRAFIA

- http://www.regione.piemonte.it/sanita/program_sanita/specialita/allergo.htm
- <http://www.regione.toscana.it/documents/10180/12144363/Allegato+Parere+n.+30-2009.pdf/10516ad6-e621-49e6-a195-5b4207f3aa20;version=1.0>



APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE ALL'ALLERGIA A VELENO D'IMENOTTERI

DR. CRISTINA DOLCI (TRENTO)

CONTATTO

cristina.dolci
@apss.tn.it

RELAZIONE A CURA DI STEFANO PATTINI (JM MODENA)

Gli insetti di interesse allergologico sono l'Ape, la Vespula, il Polistes, il Bombo ed il Calabrone. (Fig.1)

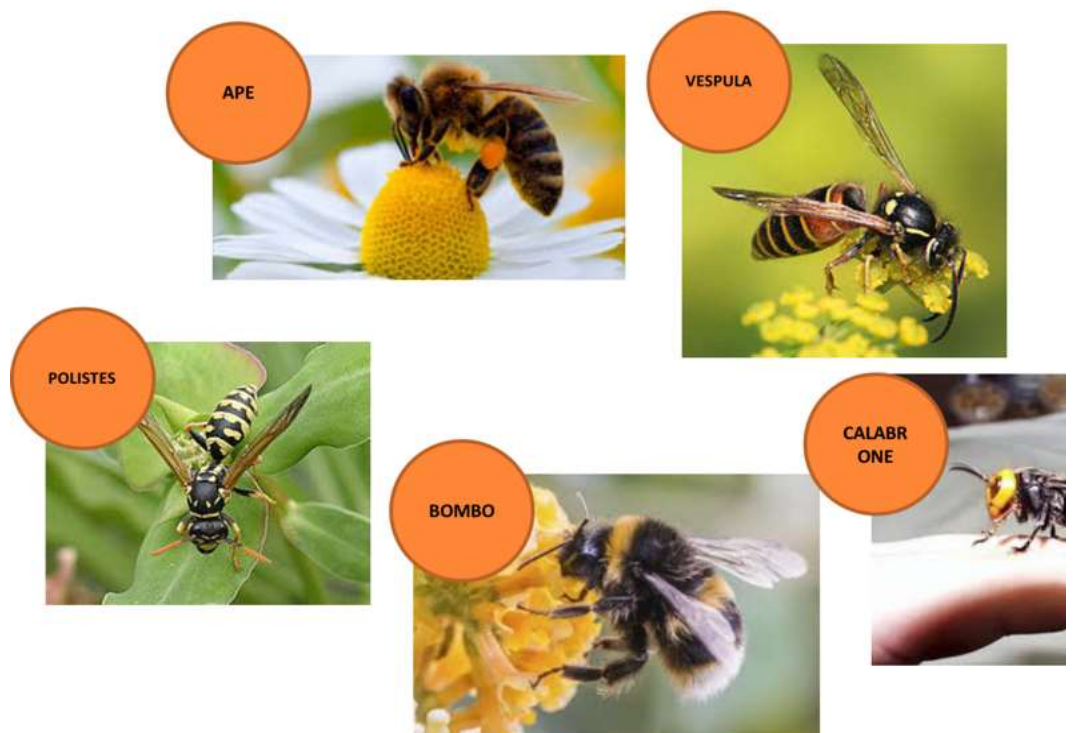


Fig. 1

ATTI CONVEGNO REGIONALE SIAIP TRENTO ALTO ADIGE-SÜDTIROL 2018

“INCONTRI E CONTROVERSIE IN IMMUNO-ALLERGOLOGIA PEDIATRICA” COMANO.

A CURA DI MATTIA GIOVANNINI, LUCA PECORARO, RICCARDO CASTAGNOLI, CARLA MASTRORILLI.



APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE ALL'ALLERGIA A VELENO D'IMENOTTERI

Tali imenotteri si differenziano tra loro non solo per le caratteristiche morfologiche. Ad esempio l'Ape punge una volta sola, rilascia il pungiglione (dopodiché muore) e inietta di solito una quantità di veleno costante tra i 50 e i 100 mcg; al contrario la Vespula e il Polistes pungono più volte, non rilasciano il pungiglione (non muoiono dopo la puntura) e la quantità di veleno iniettata è incostante (tra i 20-40 e i 115 mcg). Nello specifico, pur essendoci tra Vespula e Polistes una forte cross-reattività biologica, esse possono differenziarsi per la scelta preferenziale sul luogo dove costruire il proprio nido: il Polistes in alto, nelle baite e nelle case, mentre la Vespula a terra.

I fattori di rischio per lo sviluppo di allergia agli imenotteri sono la stagione estiva, la sede di puntura (es. volto-collo), l'età, l'allergene in causa ed eventuali patologie concomitanti (ad es. del sistema cardiovascolare o respiratorio).

DIAGNOSI

Nell'approccio alle reazioni avverse ad imenotteri è necessario in primo luogo condurre un'anamnesi accurata, per identificare se possibile l'insetto pungitore (come già accennato, a differenza dell'Ape, è più difficile capire di quale Vespide si tratti, non rilasciando essi il pungiglione), ed inoltre catalogare la reazione in base alla sua entità (nei bambini esse sono generalmente meno gravi). Ad ogni modo un paziente allergico al veleno d'imenotteri può presentare una reazione localizzata



APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE ALL'ALLERGIA A VELENO D'IMENOTTERI

nel 3.1-17% dei casi, mentre una reazione generalizzata si verifica con minor frequenza (0.15-3.3%). Il rischio di reazioni sistemiche, dopo una prima reazione locale estesa, cioè una lesione con un diametro di circa 10 cm che si sviluppa in alcune ore dopo la puntura, senza pomfi diffusi né coinvolgimento di altri apparati (spesso nei bambini è interessata la mano), è basso, circa del 5-10%.

Nei pazienti giudicati meritevoli di un approfondimento diagnostico, verranno eseguiti, a 6-8 settimane dalla reazione, test cutanei come i prick test (vanno eseguiti per tutti gli imenotteri, soprattutto se l'insetto non è riconosciuto o se vi è cross-reattività accertata) e i test intradermici con concentrazioni crescenti di veleno (da 0.001 a 1 mcg/ml); se negativi, in presenza di anamnesi significativa i test cutanei vanno ripetuti dopo due mesi.

I test ematici, ovvero il dosaggio delle IgE specifiche, meno sensibili rispetto agli esami in vivo, possono tuttavia essere utili quando i precedenti risultino negativi ma l'anamnesi è significativa; vanno eseguiti a 4 settimane di distanza dalla puntura. Nei casi dubbi (ad es. IgE elevate per tutti gli imenotteri) si possono usare gli allergeni ricombinanti. In effetti i metodi "classici" di diagnosi allergologica utilizzano estratti naturali interi di veleno purificato, contenenti una miscela standardizzata a 100 µg/mL di componenti allergeniche. L'impiego di singoli allergeni ricombinanti, seppure con una sensibilità a volte inferiore, consente una specificità più elevata. Molti studi hanno infatti rilevato come tali molecole abbiano



APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE ALL'ALLERGIA A VELENO D'IMENOTTERI

una maggiore capacità di evidenziare sensibilità specifiche rispetto agli allergeni naturali purificati, che in ogni caso contengono impurità più o meno consistenti di altri allergeni.

In ultimo, risulta molto importante avere il dato della triptasi sierica a tempo zero, e poi ripeterla a venti giorni per escludere delle condizioni di base.

TERAPIA

L'immunoterapia specifica (ITS) é l'unico trattamento in grado di garantire una protezione completa in caso di nuova puntura, modulando la risposta all'allergene.

L'ITS è raccomandata per reazioni moderate-gravi secondo la classificazione di Muller (Fig. 2); in caso di reazione Muller 2 si esegue ITS nelle categorie a rischio (apicoltori, loro familiari in particolare se in età pediatrica).

CLASSIFICAZIONE SECONDO MULLER

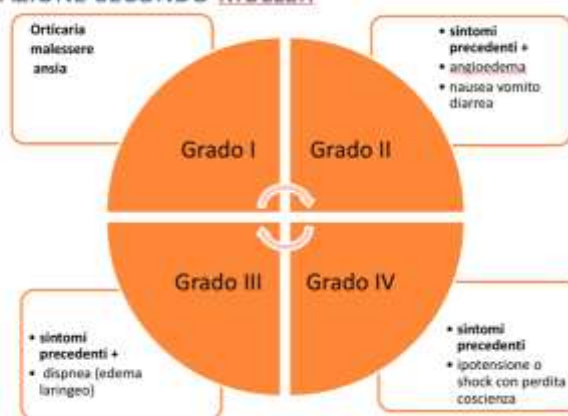


Fig. 2



APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE ALL'ALLERGIA A VELENO D'IMENOTTERI

La desensibilizzazione va sempre eseguita in ambiente ospedaliero.

La fase di induzione richiede posizionamento di CVP e monitoraggio cardio-respiratorio. La desensibilizzazione viene effettuata mediante iniezione sottocutanea di veleno in soluzione acquosa (per i bambini), in dosi crescenti (5-10-20-40-70-100 mcg/sett), fino a raggiungere una quota di 100 mcg che corrisponde al rilascio standardizzato di veleno della puntura. Il bambino viene tenuto in osservazione per 60 minuti dopo l'iniezione; i farmaci per l'emergenza (adrenalina, steroide ed antistaminico per via endovenosa) devono essere prontamente disponibili sia in fase di induzione che in fase di mantenimento. Una volta raggiunta la dose di mantenimento di 100 mcg di estratto, la somministrazione va continuata per 5 anni, a intervalli da 1 a 6 settimane; tuttavia, per avere certezza di efficacia di protezione, si dovrebbe continuare finché il paziente non viene ripunto, non presentando in quel caso alcuna reazione o al limite una reazione locale.

Ad ogni modo l'efficacia dell'ITS per vespidi è del 95%, mentre quella per Apis mellifera è dell'80%; il rischio di presentare reazione sistemica grave dopo 5 anni dalla sospensione dell'ITS è del 5% (del 60% in chi ha avuto reazione sistemica non trattata).



APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE ALL'ALLERGIA A VELENO D'IMENOTTERI

REALTÀ TRENTINA E NOSTRA ESPERIENZA

In Trentino, come illustrato, vi sono diversi fattori di rischio per allergia ad imenotteri. (Fig. 3)

REALTÀ TRENTINA



- TERRITORIO BOSCHIVO (vespe)
- POPOLAZIONE A RISCHIO (apicoltori)
- FRUTTETI (vespe, api)
- Popolazione sportiva (attività all'aria ape)
- Caratteristiche del territorio (valli o paes lontani da ospedale-pronto soccorso)



Fig. 3



APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE ALL'ALLERGIA A VELENO D'IMENOTTERI

Per quanto riguarda la nostra Equipe (Pediatria di Trento), nel 2013 è iniziata la nostra collaborazione con la Dermatologia di Trento: la fase diagnostica si svolge presso la Dermatologia, mentre per la desensibilizzazione il bambino viene inviato al Day Hospital pediatrico. Attualmente seguiamo 15 bambini (10 maschi, 5 femmine) in immunoterapia; la maggior parte hanno avuto reazioni con le Api e hanno manifestato reazioni di tipo Muller 2. Dal punto di vista delle comorbidità, due pazienti hanno pollinosi, due dermatite atopica, uno asma e altri due hanno familiarità per allergia a veleno d'imenotteri (nonni/genitori apicoltori).

Durante la nostra esperienza di desensibilizzazione a imenotteri abbiamo avuto un caso di anafilassi con la paziente con età inferiore, allergica all'Ape, che ha presentato reazione anafilattica alla somministrazione di 0.35 U di veleno da soluzione concentrata 100 mcg/ml. I sintomi sono stati tosse stizzosa, esantema al volto, tendenza al sopore. È stata somministrata terapia con clorfeniramina e metilprednisone per via endovenosa ed adrenalina per via aerosolica con beneficio. Dopo consulto coi nostri colleghi della Dermatologia, ha ripreso poi ITS ripartendo dalla dose precedente a quella a cui aveva reagito, senza presentare più reazioni.

Per ciò che concerne l'efficacia dell'immunoterapia, tre dei nostri pazienti allergici all'Ape sono stati nuovamente punti dall'insetto in fase di mantenimento; tutti e tre hanno presentato reazione locale. Tre pazienti allergici a Vespa ed uno allergico



APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE ALL'ALLERGIA A VELENO D'IMENOTTERI

a *Polistes* sono stati punti in fase di mantenimento da vespe senza presentare alcuna reazione. Quindi, siccome la puntura in assenza di reazione clinica fornisce la conferma che l'efficacia è buona, possiamo affermare con certezza che la metà dei nostri pazienti è sicuramente coperta. Pertanto, anche nella nostra casistica l'immunoterapia è risultata efficace.

In conclusione, tornando al Percorso qui in Trentino, il paziente con sospetta allergia a veleno d'imenotteri viene inviato, direttamente dal Pronto Soccorso, dalla Guardia Medica o dal Pediatra di Libera Scelta, alla Pediatria/Allergologia-Dermatologia: come già accennato, i Dermatologi si occupano della diagnostica e ci inviano poi il bambino per l'immunoterapia. In realtà, ultimamente i dermatologi dell'adulto ci hanno invitato a prenderci carico anche della fase di diagnostica, ma non essendo noi ancora pronti dal punto di vista organizzativo, abbiamo concordato che, dopo una prima valutazione, invieremo i pazienti per la fase diagnostica in Allergologia presso l'Ospedale di Arco (previo contatto diretto, senza passare dal centro unico prenotazioni). Per quanto riguarda poi l'immunoterapia, si svolgerà presso il Servizio di Allergologia di Arco per i bimbi del bacino Rovereto/Arco/Tione e presso la Pediatria di Trento per i bimbi del restante territorio trentino.

BIBLIOGRAFIA

- Sturm GJ, Varga EM, Roberts G et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 2018; 73: 744-764.



APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE ALL'ALLERGIA A VELENO D'IMENOTTERI

- Bilò MB, Pravettoni V, Bignardi D et al. Criteri pratici sulla gestione dell'allergia al veleno di imenotteri: consensus italiano. Documento AAIITO-SIAAIC-SIAIP 2017.
- Dhami S, Zaman H, Varga EM et al. Allergen immunotherapy for insect venom allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017; 72: 342-365.



FOOD PROTEIN INDUCED ENTEROCOLITIS SYNDROME (FPIES): DALLA DIAGNOSI ALLA TERAPIA E NON SOLO

CONTATTO

**simona.barni
@meyer.it**

DR. SIMONA BARNI (FIRENZE)

RELAZIONE A CURA DI LUCREZIA SARTI (JM FIRENZE)

QUANTO È CONOSCIUTA LA FPIES DAI MEDICI DEL TERRITORIO?

La Food Protein-induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) è una rara, poco conosciuta e grave forma di ipersensibilità ritardata (non IgE-mediata) alle proteine degli alimenti.

A sostegno della scarsa conoscenza di questa condizione patologica possiamo portare alcuni studi come quello condotto dal gruppo dei colleghi di Verona pubblicato nel 2016, che si è posto lo scopo di determinare la conoscenza clinica, diagnostica e terapeutica della FPIES nei pediatri del Nord Italia. A questo fine è stato inviato tramite e-mail ai Pediatri di famiglia del Nord Italia un questionario composto da 16 domande, successivamente sono stati raccolti e analizzati i dati derivanti dalle risposte del questionario (il 48,2% dei Pediatri ha aderito e compilato il questionario in modo completo) concludendo che solo il 12,4% dei soggetti interrogati aveva conoscenza della patologia in modo dettagliato e l'8% non ne aveva mai sentito parlare. Nello stesso studio i Pediatri sono stati interrogati in merito a casi clinici di FPIES: il 54,1% è riuscito a riconoscere una FPIES acuta, mentre il 10,3% circa ha confuso la FPIES con altre condizioni cliniche gastroenterologiche quali la proctocolite allergica e le coliche infantili. Inoltre, il



FOOD PROTEIN INDUCED ENTEROCOLITIS SYNDROME (FPIES): DALLA DIAGNOSI ALLA TERAPIA E NON SOLO

25,8% dei Pediatri chiamati in causa ha ritenuto essere l'adrenalina il farmaco di prima scelta nel trattamento della FPIES e solo il 59,8% avrebbe consigliato una presa in carico da parte dello specialista allergologo al fine della reintroduzione dell'alimento indice. Il 20% dei Pediatri interrogati attraverso il questionario ha riferito di avere tra i suoi assistiti almeno un paziente affetto da FPIES, soprattutto alle proteine del latte vaccino. La diagnosi di tale condizione clinica era stata fatta in prevalenza da pediatri allergologi (48,3%) o pediatri di famiglia (38,5%), in minor numero la diagnosi era stata fatta da pediatri gastroenterologi (7,7%) e pediatri di Pronto Soccorso (5,1%). Gli autori hanno concluso che è necessaria una promozione della conoscenza della FPIES al fine di ridurre il ritardo nella diagnosi e gli interventi diagnostici e terapeutici non necessari. A simili conclusioni sono giunti anche gli autori di uno studio americano pubblicato nel 2017.

EPIDEMIOLOGIA

Dal punto di vista epidemiologico la prevalenza della FPIES non è nota, mentre la sua incidenza è variabile in base alla localizzazione geografica e al tipo di studio condotto:

- **Australia: 0,15‰ (bambini < 2 anni)**
- **Israele: 0,34% (FPIES da latte vaccino)**
- **Regno Unito: 0,36% (indagine retrospettiva)**



FOOD PROTEIN INDUCED ENTEROCOLITIS SYNDROME (FPIES): DALLA DIAGNOSI ALLA TERAPIA E NON SOLO

Nel tempo sono stati identificati una serie di fattori di rischio per lo sviluppo della FPIES tra i quali si annoverano principalmente: il parto cesareo, la razza ebraica, il sesso maschile e la familiarità per atopia. L'atopia come fattore di rischio è anche questo un dato variabile in base alla localizzazione geografica del paziente, infatti, studi condotti su dati americani e australiani hanno dimostrato che tra il 30% e il 57% dei bambini con FPIES sviluppa malattie atopiche (principalmente dermatite atopica e allergia alimentare IgE mediata), mentre in studi italiani, israeliani e coreani la percentuale di bambini con FPIES che sviluppa atopia scende notevolmente a 0-9%.

CLASSIFICAZIONE DELLA FPIES

La FPIES può essere classificata in due differenti forme definite rispettivamente "tipica", quando non è identificata la concomitante presenza di IgE specifiche per l'alimento indice responsabile di FPIES e "atipica" quando, ai segni/sintomi classici della FPIES, si associa il rilievo di IgE specifiche verso lo stesso alimento. La FPIES può inoltre essere classificata in acuta e cronica in base alla durata dei sintomi e in base all'esordio degli stessi in "early onset" (< 3 mesi di vita) o "late-onset" (4-7 mesi di vita). Infine, la FPIES differisce in base all'alimento indice responsabile dei sintomi potendo essere indotta da alimenti differenti, quali il latte o la soia oppure dai cosiddetti alimenti solidi (pesce, uovo, legumi etc.). In caso di



FOOD PROTEIN INDUCED ENTEROCOLITIS SYNDROME (FPIES): DALLA DIAGNOSI ALLA TERAPIA E NON SOLO

FPIES da alimenti solidi questa avrà un esordio più tardivo, ritardo verosimilmente dovuto alla più tardiva introduzione di tali alimenti nella dieta del bambino durante il divezzamento.

Una ulteriore variabilità geografica la ritroviamo anche in merito al più frequente alimento responsabile di FPIES, infatti nella popolazione Pediatrica Americana i principali trigger sono rappresentati dal latte vaccino, dalla soia e dal riso come alimento solido, mentre se ci spostiamo in Spagna e Italia il latte vaccino rimane la prima causa di FPIES ma, come alimento solido, è più frequente il pesce rispetto al riso.

La FPIES a cibi multipli è più frequente in America (43-80%), mentre in Italia e in Spagna è meno frequente l'associazione di più alimenti triggers, in particolare in Italia secondo la casistica di Miceli Sopo et al. la percentuale si attesta intorno al 15%.

La probabilità di FPIES multipla in base agli alimenti coinvolti, si osserva ad esempio in un paziente con FPIES da latte vaccino come la probabilità di sviluppare FPIES a un alimento solido minore del 16%, al contrario in un paziente con una FPIES a cibo solido una probabilità di avere una FPIES a latte vaccino inferiore al 25%.

CLINICA E DIAGNOSI DI FPIES



FOOD PROTEIN INDUCED ENTEROCOLITIS SYNDROME (FPIES): DALLA DIAGNOSI ALLA TERAPIA E NON SOLO

Nell'Aprile del 2017, al fine di uniformare la gestione diagnostica e terapeutica, sono state pubblicate le linee guida per la gestione della FPIES.

I sintomi di FPIES si manifestano generalmente dopo la prima assunzione dell'alimento, però non è esclusa la possibilità che in una percentuale di pazienti la sintomatologia si possa verificare anche dopo più assunzioni dell'alimento (anche maggiori di 3).

Le linee guida definiscono la diagnosi di FPIES come una diagnosi prettamente clinica, infatti, al fine di identificare il paziente con FPIES acuta è necessaria la presenza del criterio clinico maggiore associato a almeno 3 criteri minori:

Criterio maggiore: vomito a 1-4 ore dall'ingestione dell'alimento sospetto in assenza dei segni classici cutanei e respiratori di allergia IgE- mediata.

Criteri minori:

- Due (o più) episodi di vomito ripetitivo dopo aver mangiato lo stesso alimento sospetto
- Episodi di vomito ripetitivo dopo 1-4 ore dall'assunzione di cibi differenti
- Estrema letargia associata a qualunque sospetta reazione
- Marcato pallore associato a qualunque sospetta reazione
- Necessità di visita in Pronto Soccorso per qualunque sospetta reazione
- Necessità di somministrazione di liquidi ev per qualunque sospetta reazione
- Diarrea nelle 24 ore (usualmente 5-10 ore)



FOOD PROTEIN INDUCED ENTEROCOLITIS SYNDROME (FPIES): DALLA DIAGNOSI ALLA TERAPIA E NON SOLO

- Ipotensione
- Ipotermia.

Nota: in caso di un singolo episodio sospetto di FPIES è fortemente raccomandata l'esecuzione di un test di provocazione diagnostico.

Il vomito rappresenta in genere il sintomo cardine della reazione di FPIES acuta, manifestandosi nel 98-100% dei pazienti, seguito in ordine di frequenza dalla letargia (75-85%), il pallore (50-80%), la diarrea (24-56%), l'ipotermia (5-10%, fino al 25%) e l'ipotensione. Fortunatamente, meno frequente è la progressione verso la disidratazione e lo shock che si manifestano in una percentuale variabile di casi tra il 5% e il 20%.

Secondo uno studio di Fiocchi et al., dal punto di vista laboratoristico, in corso di FPIES acuta si riscontrano agli esami ematici una serie di alterazioni caratteristiche, seppur aspecifiche, tra le quali: leucocitosi neutrofila, aumento della PCR statisticamente significativo tra la sesta e dodicesima ora dall'insorgenza dei sintomi, aumento delle transaminasi e dell'LDH (come ad indicare la presenza di un danno tissutale).

I sintomi di FPIES acuta richiedono una accurata diagnosi differenziale con alcune importanti condizioni cliniche tra cui principalmente:

- Sepsi
- Gastroenterite acuta



FOOD PROTEIN INDUCED ENTEROCOLITIS SYNDROME (FPIES): DALLA DIAGNOSI ALLA TERAPIA E NON SOLO

- Emergenze chirurgiche (NEC, stenosi ipertrofica del piloro, volvolo, intussuscezione)
- Allergie alimentari (proctocolite allergica, anafilassi, altre allergie IgE mediate).

34

TRATTAMENTO

GESTIONE DELLA FASE ACUTA

Si basa innanzitutto sul supporto del paziente con somministrazione di liquidi endovena in bolo di soluzione fisiologica (20 ml/kg), seguito dalla somministrazione di steroidi (Metilprednisolone 1 mg/kg endovena, massimo 60-80 mg) e Ondansetron (0,15 mg/kg dose intramuscolo o endovena, se il paziente è in grado di tollerare la somministrazione orale la dose è 0,2-0,4 mg/kg). L'ondansetron, farmaco anti-serotoninergico, è stato dimostrato come la sua somministrazione nei pazienti con FPIES acuta riduce il numero degli episodi di vomito, il pallore, la letargia e il numero di notti di ricovero, in osservazione breve intensiva, necessari per il paziente.

GESTIONE A LUNGO TERMINE DEL PAZIENTE CON FPIES

In caso di FPIES a latte vaccino è necessario identificare una formula alternativa per l'allattamento del paziente. Dati Americani e Australiani scoraggiano l'utilizzo



FOOD PROTEIN INDUCED ENTEROCOLITIS SYNDROME (FPIES): DALLA DIAGNOSI ALLA TERAPIA E NON SOLO

della soia come formula alternativa a causa dell'elevata cross-reattività determinata (in USA 37-60% e in Australia 40%). In Italia è comunque scoraggiato l'uso della formula a base di soia, nonostante gli studi condotti nel nostro Paese non abbiano riscontrato questa cross-reattività.

Le linee guida danno indicazione a continuare, quando possibile, l'allattamento materno e, quando questo non è disponibile, ad avviare un allattamento con idrolisato estensivo. Nonostante questo è importante ricordare che il 20% dei pazienti richiede una miscela amminoacidica. Nell'esperienza del gruppo di Firenze la miscela amminoacidica viene prescritta come prima scelta in quei pazienti che hanno presentato gravi sintomi all'esordio della FPIES, con necessità di ricovero prolungato in Osservazione Breve Intensiva o in Rianimazione. Non sono raccomandati latti di capra e di pecora per l'omologia con il latte vaccino; mentre è possibile che i latti di asina e cammella possano essere tollerati in pazienti con FPIES a latte vaccino. In merito alla tolleranza del latte di asina, il gruppo di Firenze, ha recentemente pubblicato uno studio che mostra la tolleranza di questo latte in 10 bambini con FPIES a latte vaccino.

IL DIVEZZAMENTO NEI BAMBINI CON FPIES A LATTE VACCINO

Le linee guida sulla gestione del paziente con FPIES forniscono indicazioni in merito al divezzamento dei lattanti con diagnosi di FPIES al latte vaccino, tali



FOOD PROTEIN INDUCED ENTEROCOLITIS SYNDROME (FPIES): DALLA DIAGNOSI ALLA TERAPIA E NON SOLO

indicazioni si basano sulla suddivisione degli alimenti in alto, moderato o basso rischio di indurre sintomi/segni di FPIES.

Il protocollo seguito dal gruppo di Firenze nel divezzamento del bambino con FPIES a latte vaccino si basa sulla introduzione dei cibi a più alto rischio di sintomi/segni di FPIES (pesce, legumi, grano, uovo, latte e soia) in ambiente protetto con un timing di volta in volta concordato con la famiglia, lasciando libera, a gestione del Pediatra di Famiglia, l'introduzione dei restanti alimenti.

TEST DI PROVOCAZIONE ORALE (TPO) NEL PAZIENTE CON FPIES

Il TPO diviene fondamentale al fine di confermare la diagnosi clinica sospetta in caso di:

- Alimento non identificato in modo preciso attraverso la storia clinica
- Timing di insorgenza dei sintomi non tipico
- Persistenza dei sintomi dopo l'avvio di una dieta di eliminazione per l'alimento sospetto
- Per verificare l'acquisizione di tolleranza (12-18 mesi)

SETTING DI ESECUZIONE DEL TPO

Quando si esegue un TPO in un paziente con FPIES è di fondamentale importanza il posizionamento di un accesso venoso in pazienti piccoli, con storia di reazione



FOOD PROTEIN INDUCED ENTEROCOLITIS SYNDROME (FPIES): DALLA DIAGNOSI ALLA TERAPIA E NON SOLO

grave che ha richiesto ospedalizzazione o comunque ricovero in osservazione breve intensiva. Non è, infatti, da dimenticare che il 15% dei pazienti con FPIES manifesta ipotensione e shock ipovolemico.

Non è in nessun caso indicato l'inserimento dell'alimento trigger a domicilio.

METODO DI ESECUZIONE DEL TPO

Le linee guida della FPIES prevedono l'esecuzione del TPO attraverso due step:

- **Primo step:** prevede il calcolo della dose di alimento da somministrare secondo la formula $0,06-0,6 \text{ g di proteine/Kg di peso corporeo}$, suddivisa in tre parti uguali, a loro volta somministrate a intervalli di circa 20-30 minuti (dose massima somministrabile: 3-6 g di proteine o 10-20 gr di alimento). In caso di storia di reazione grave è raccomandato partire da una dose di 0,06 g/Kg con dose massima di proteine pari a 3 g.
- **Secondo step:** in caso di assenza di reazione durante il primo step e a distanza di 2-4 ore di osservazione dal termine dello stesso, se il paziente è asintomatico, si somministra la dose intera dell'alimento per età e si mantiene il paziente in osservazione per un periodo di 4-8 ore successive.

Un recente studio di Fiocchi et al. afferma che la dose, l'intervallo tra le dosi e il tempo di osservazione possono essere individualizzati sulla base della storia clinica del paziente.



FOOD PROTEIN INDUCED ENTEROCOLITIS SYNDROME (FPIES): DALLA DIAGNOSI ALLA TERAPIA E NON SOLO

Il gruppo di Firenze, sulla base della casistica raccolta di 70 pazienti con FPIES da Gennaio 2016 a Giugno 2018 (166 reazioni di cui il 51,4% a latte vaccino, 22,8% a pesce, restante a cereali, uovo, carne, frutta e verdura, legumi e soia), propone un approccio alternativo all'esecuzione del TPO che è risultato sicuro ed efficace e verosimilmente più conforme alla normale latenza di reazione in caso del coinvolgimento di un meccanismo non-IgE mediato. Il protocollo del TPO proposto dalle linee guida prevede, infatti, dei tempi di intervallo tra le dosi breve (20-30 minuti); tale latenza è più conforme con una eventuale reazione IgE mediata piuttosto che con un meccanismo non IgE-mediato.

Il protocollo proposto dal gruppo di Firenze prevede il calcolo della dose di alimento da somministrare sulla base della formula proposta dalle linee guida (0,06-0,6 g di proteine/Kg di peso corporeo) con successiva somministrazione delle dosi come segue:

- dose di partenza: 25% della dose cumulativa calcolata
- 4 ore di osservazione
- somministrazione del restante 75% della dose calcolata
- 4 ore di osservazione
- dimissione

A conferma dell'importanza dei tempi di attesa tra una dose e l'altra, in modo conforme al tipo di reazione attesa (IgE o non-IgE mediata), la Dr.ssa Barni ha



FOOD PROTEIN INDUCED ENTEROCOLITIS SYNDROME (FPIES): DALLA DIAGNOSI ALLA TERAPIA E NON SOLO

riportato il risultato dei 333 TPO eseguiti sulla suddetta casistica, in cui è stata riscontrata una positività al TPO nel 7,5% dei pazienti (25/333) e tutti i pazienti hanno reagito nelle prime 4 ore di osservazione, cioè dopo la somministrazione del primo 25% della dose cumulativa.

PROGNOSI DELLA FPIES

La FPIES è una patologia autolimitantesi, a prognosi positiva. Generalmente la FPIES a latte e soia si risolve entro i 3 anni di vita, mentre nel caso di pesce e uovo la prognosi è peggiore, risolvendosi in modo spontaneo entro i 5-6 anni.

FPIES ATIPICA

Come già descritto, si tratta di una particolare forma di FPIES che interessa una percentuale variabile tra il 2 e il 20% dei pazienti ed è caratterizzata dalla concomitante presenza di una storia clinica di reazione con segni/sintomi tipici di FPIES associata alla positività delle IgE sieriche specifiche per l'alimento indice. Generalmente si manifesta in pazienti di età più avanzata, l'alimento più frequentemente coinvolto è il pesce e questi pazienti hanno un decorso più protratto della malattia con una peggiore prognosi (acquisiscono la tolleranza più tardivamente).



FOOD PROTEIN INDUCED ENTEROCOLITIS SYNDROME (FPIES): DALLA DIAGNOSI ALLA TERAPIA E NON SOLO

FPIES - IgE

La FPIES, inoltre, si può convertire a una forma di allergia IgE-mediata in una percentuale di casi riportata in letteratura compresa tra il 4 e il 30%. Questa possibilità è alla base del razionale dell'eseguire sempre i prick test cutanei o la ricerca delle IgE sieriche specifiche per l'alimento prima di procedere all'esecuzione di un TPO. Recentemente studi hanno dimostrato anche la possibilità di un meccanismo inverso e quindi il passaggio da forme IgE-mediate di allergia a forme non IgE mediate come la FPIES.

In conclusione, la FPIES rappresenta una patologia ancora poco conosciuta, per la quale la diagnosi è prettamente clinica in assenza di strumenti diagnostici efficaci al fine della diagnosi (non esistono indagini di laboratorio patognomoniche). È necessario che il Pediatra di Famiglia sappia riconoscere questa condizione clinica sulla base dei sintomi per poter inviare il paziente in un centro di terzo livello al fine di inserire gli alimenti a rischio non ancora introdotti nell'alimentazione e per eseguire il TPO al fine di verificare l'acquisizione della tolleranza a 12-18 mesi dall'episodio acuto.

BIBLIOGRAFIA

- Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, Atkins D, Bahna S, Barad AV, Berin C, Brown Whitehorn T, Burks AW, Caubet JC, Cianferoni A, Conte M, Davis C, Fiocchi A, Grimshaw K, Gupta R, Hofmeister B, Hwang JB, Katz Y, Konstantinou GN, Leonard SA, Lightdale J, McGhee S, Mehr S, Sopo SM, Monti G, Muraro A, Noel SK, Nomura



FOOD PROTEIN INDUCED ENTEROCOLITIS SYNDROME (FPIES): DALLA DIAGNOSI ALLA TERAPIA E NON SOLO

I, Noone S, Sampson HA, Schultz F, Sicherer SH, Thompson CC, Turner PJ, Venter C, Westcott-Chavez AA, Greenhawt M. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Apr;139(4).

- Ludman, S, Harmon, M, Whiting, D, & du Toit, G. Clinical presentation and referral characteristics of food protein-induced enterocolitis syndrome in the United Kingdom. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2014 113(3), 290-294.
- Sopo, SM, Giorgio V, Iacono, ID, Novembre E, Mori F, Onesimo RA. Multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. *Clinical & Experimental Allergy*. 2012 42(8), 1257-1265.
- Barni S, Mori F, Bianchi A, Pucci N, Novembre E. Shift from IgE-mediated cow's milk allergy to food induced enterocolitis syndrome in two infants. *PAI*. 2018



LA GESTIONE DEL BAMBINO CON SOSPETTA ALLERGIA AGLI ANTIBIOTICI BETA-LATTAMICI

CONTATTO

**francesca.mori@
i@meyer.it**

DR. FRANCESCA MORI (FIRENZE)

RELAZIONE A CURA DI GIULIA LICCIOLI (JM FIRENZE)

Per reazione avversa ad un farmaco o Adverse Drug Reaction (ADR) si intende comunemente ogni risposta indesiderata che faccia seguito alla somministrazione del farmaco in causa alle dosi usualmente utilizzate a fini diagnostici, terapeutici, di profilassi o di modificazione delle funzioni fisiologiche.

L'80% delle reazioni avverse a farmaci sono non-allergiche (chiamate anche tipo A - Augmented), ovvero dose-dipendenti, prevedibili e prive di meccanismo immunologico sottostante (es. vomito dopo assunzione di amoxicillina-acido clavulanico, sonno dopo antistaminico, interazione metabolica di più farmaci assunti contemporaneamente etc.). Nel restante 20% dei casi si tratta invece di reazioni da ipersensibilità (tipo B - Bizzarre o Idiosyncratic); tra esse distinguiamo quelle allergiche, che sono immuno-mediate e appartengono a una delle categorie della classificazione di Gell e Coombs (anticorpo-mediate o cellulo-mediate) e quelle non-allergiche (es. liberazione diretta di istamina dopo somministrazione di mezzo di contrasto, inibizione della cicloossigenasi indotta da FANS etc.).

Restringendo il campo ai beta lattamici, nel bambino la frequenza di sospetta storia di reazione a farmaci va dal 2,5% al 10,2%, ma attuando tutto il percorso diagnostico, si arriva poi solo a 6-10% di conferma di ipersensibilità all'antibiotico.



LA GESTIONE DEL BAMBINO CON SOSPETTA ALLERGIA AGLI ANTIBIOTICI BETA-LATTAMICI

Da tener presente, inoltre, che durante una terapia antibiotica con beta lattamico, dall'1 al 5% dei bambini possono sviluppare un rash. Sottoponendo un questionario inviato ai pediatri di libera scelta, è emerso che il 63% di loro aveva la necessità di essere formato nell'ambito dell'ipersensibilità ai farmaci, contro un 38% che riferiva di essere sufficientemente competente.

Analizziamo, quindi, quali sono le competenze del pediatra di libera scelta. Innanzitutto, saper distinguere le reazioni di tipo A, che non richiedono indagini allergologiche, per cui il paziente non deve essere inviato a un centro specialistico, dalle reazioni di tipo B, individuando i comuni pattern di reazione. Deve sapere, inoltre, quali sono le reazioni importanti da annotare al computer o nel libretto pediatrico, in riferimento alla reazione descritta dai genitori, e riconoscere i “segnali di pericolo”, per poter scegliere se continuare il trattamento antibiotico in corso o sospenderlo, valutando il rapporto rischio/beneficio in relazione alla malattia che sta trattando. Nel caso in cui il pediatra decida di sospendere la terapia, deve individuare i pazienti da inviare al centro allergologico, deve fornire un antibiotico alternativo ugualmente efficace e non cross-reattivo e nel momento in cui il paziente completi il percorso allergologico e venga dimostrato non essere allergico, deve prescrivere nuovamente con tranquillità l'antibiotico sospettato in origine.



LA GESTIONE DEL BAMBINO CON SOSPETTA ALLERGIA AGLI ANTIBIOTICI BETA-LATTAMICI

Analizzando i pattern di reazione, distinguiamo, secondo la classificazione di Gell e Coombs modificata, quelle anticorpo-mediate (IgE, IgG e IgM) e quelle cellulo-mediate, che sono ritardate.

Le manifestazioni cliniche sono piuttosto variabili. Importante è la latenza temporale tra l'assunzione del farmaco antibiotico e l'insorgenza dei sintomi: se < 1 h si parla di reazioni IgE-mediate (orticaria, anafilassi etc.) con interessamento prevalentemente cutaneo; se > 1 h si tratta di reazioni non IgE-mediate, ulteriormente distinte in due categorie (con iter diagnostico diverso). Vi sono, infatti, quelle ritardate senza coinvolgimento sistemico (es. esantemi maculopapulari - EMP, eritema fisso da farmaci - FDE) e quelle ritardate con coinvolgimento sistemico, di maggior gravità (es. sindrome di Stevens-Johnson - SJS, necrolisi epidermica tossica - TEN, sindrome con eosinofilia e sintomi sistemici - DRESS, pustolosi esantematica acuta generalizzata - AGEP); vi sono poi reazioni con coinvolgimento di un singolo organo (es. fegato, rene). Il recente lavoro di Brockow e coll. (2018) ha delineato una flow-chart che consente di correlare la manifestazione clinica alla diagnosi di reazione a farmaci più probabile.

Valutiamo le informazioni utili che il pediatra deve annotare:

- data della reazione
- motivo della prescrizione del beta lattamico (patologia da trattare in quella circostanza)



LA GESTIONE DEL BAMBINO CON SOSPETTA ALLERGIA AGLI ANTIBIOTICI BETA-LATTAMICI

- nome del farmaco
- latenza temporale tra l'assunzione del farmaco e la manifestazione clinica
- descrizione clinica della reazione (invitare i genitori a fare una foto se possibile)
- farmaci necessari per il trattamento della reazione (antistaminico, corticosteroide, adrenalina, ricovero ospedaliero)
- assunzione concomitante di altri farmaci (es. paracetamolo in corso di infezione febbrile)
- condizioni sottostanti del paziente (es. asma, orticaria cronica)
- segnali di pericolo (per cui assolutamente va interrotta la terapia antibiotica): es. anafilassi, disfonia, scialorrea e dispnea da edema laringeo (raro da beta lattamici), eruzione cutanea che coinvolge > 50% della superficie corporea, con infiltrato e/o erosione delle mucose, febbre, linfadenopatia, alterazioni ematologiche come ipereosinofilia e citopenia, scadimento della funzionalità renale o epatica.

I pazienti, dunque, che è mandatorio inviare dall'allergologo sono bambini con:

- anafilassi oppure reazione ritardata severa (per cui spesso comunque il paziente ha già effettuato un accesso al Pronto Soccorso per la gravità della reazione)



LA GESTIONE DEL BAMBINO CON SOSPETTA ALLERGIA AGLI ANTIBIOTICI BETA-LATTAMICI

- fattori di rischio preesistenti (es. immunodepressione, splenectomia) che li espongono a infezioni batteriche ricorrenti per cui necessitano di terapie antibiotiche sicure ed efficaci.

Non vanno inviati a indagini allergologiche i bambini con:

- reazioni di tipo A
- sintomi (es. orticaria) comparsi > 96 h dopo la sospensione del farmaco

E' raccomandato inviare tutti i bambini in cui viene sospettata una reazione allergica, seppur lieve, ma per la quale viene sospesa la terapia e sostituita con un'altra molecola. Infatti, anche se in quel preciso momento non è urgente trovare un'alternativa farmacologica, è necessario comunque togliere "l'etichetta" di allergia che altrimenti il paziente si porterà dietro, senza aver intrapreso un percorso per la corretta definizione diagnostica.

Questo è importante perché i test allergologici andrebbero eseguiti entro 6-12 mesi dall'avvenuta reazione, soprattutto nelle reazioni IgE-mediate; dopo tale periodo, infatti, la probabilità di trovarli positivi si riduce fortemente, per cui potremmo non essere in grado di identificare come responsabile il farmaco implicato attraverso un work-up allergologico con i test illustrati (Fig. 3).

Per le reazioni IgE-mediate vengono eseguiti skin prick test - SPT e intradermoreazioni - ID (non si effettuano in caso di anafilassi o di positività dello SPT). Per le non IgE-mediate senza coinvolgimento sistemico, oltre a SPT e ID,



LA GESTIONE DEL BAMBINO CON SOSPETTA ALLERGIA AGLI ANTIBIOTICI BETA-LATTAMICI

abbiamo patch test e, se negativi, si procede con il test di provocazione - DPT. Nelle reazioni non IgE-mediate con coinvolgimento sistemico, indipendentemente dall'esito dei test cutanei, ci fermiamo senza effettuare il test di provocazione che sarebbe pericoloso per il paziente e la diagnosi viene accertata con la clinica. (Fig. 1).



Fig. 1

Riguardo l'immunogenicità dei beta-lattamici dopo l'assunzione, l'anello beta lattamico si apre e si lega ai carrier proteici (prevalentemente albumina) formando



LA GESTIONE DEL BAMBINO CON SOSPETTA ALLERGIA AGLI ANTIBIOTICI BETA-LATTAMICI

i determinanti maggiori della penicillina e, in una piccola percentuale, dei determinanti minori che più raramente sono responsabili della reazione allergica. Gli apteni così formati sono immunogeni, per cui quando andiamo a indagare le reazioni IgE-mediate come l'anafilassi, dobbiamo testare determinanti maggiori e minori della penicillina, ampicillina, amoxicillina, benzilpenicillina e cefalosporine tutte alla stessa concentrazione. Il valore predittivo negativo dei test cutanei può arrivare al 90% nelle reazioni immediate, quindi molto elevato. Il dosaggio delle IgE specifiche è, inoltre, di ausilio. Abbiamo a disposizione l'ImmunoCap per l'amoxicillina, l'ampicillina, le penicilline G, V e il cefaclor; per il dosaggio delle IgE specifiche delle cefalosporine utilizziamo metodiche meno standardizzate ma che possono essere di aiuto in caso di dubbio. Esiste anche il test di attivazione dei basofili – BAT, ma da uno studio del nostro Centro di Allergologia su 18 pazienti, esso è risultato avere bassa sensibilità e quindi scarsa utilità per le indagini diagnostiche a farmaci.

In caso di diagnosi accertata di allergia, è necessario trovare alternative terapeutiche, tenendo presente la cross-reattività tra farmaci della stessa classe. La sensibilizzazione può avvenire o nei confronti dell'anello beta lattamico (per cui il paziente è allergico a tutta la classe dei beta lattamici), oppure verso le catene laterali delle cefalosporine, in particolare quella in posizione R1 – C7 è più frequentemente responsabile di reazioni allergiche. Ad es. la catena laterale in C7



LA GESTIONE DEL BAMBINO CON SOSPETTA ALLERGIA AGLI ANTIBIOTICI BETA-LATTAMICI

del ceftriaxone e del ceftazidime è simile, per cui la cross-reattività tra i due farmaci è elevata. In caso venga individuata allergia a una cefalosporina di III generazione, come il ceftriaxone, e in presenza di negatività dei test cutanei per amoxicillina, è possibile effettuare test di provocazione con quest'ultima, in quanto è stato dimostrato da numerosi studi che la cross-reattività tra penicilline e cefalosporine è $< 2\%$, persino $< 1\%$ tra penicilline e carbapenemici e praticamente assente tra penicilline e monobattami.

La reazione più frequente nell'ambulatorio del pediatra di famiglia è quella dell'EMP lieve, che si presenta tipicamente dopo 4-5 giorni dall'inizio della terapia con amoxicillina - acido clavulanico. Questo tipo di reazione rappresenta l'80% delle reazioni avverse da farmaci nel bambino vs 20% di anafilassi. In questo caso, è ragionevole sospendere la terapia e prescrivere una cefalosporina di III generazione per via orale, tenendo conto però che è possibile anche mantenere la terapia in atto, data la natura non grave della reazione (atteggiamento più diffuso negli USA).

Dopo una diagnosi accertata di allergia al farmaco, è raccomandato:

- in caso di reazione non-immediata grave a un beta lattamico (es SJS, TEN, DRESS etc.) non è possibile prescrivere nessun farmaco di questa classe



LA GESTIONE DEL BAMBINO CON SOSPETTA ALLERGIA AGLI ANTIBIOTICI BETA-LATTAMICI

- in caso di EMP (ad es da amoxicillina), evitiamo le aminopenicilline e le cefalosporine di I generazione, ma possiamo prescrivere una cefalosporina di III e IV generazione
- in caso di reazione immediata ad aminopenicilline, possiamo somministrare una cefalosporina di III e IV generazione i cui test cutanei siano risultati negativi; lo stesso vale in caso di reazione a cefalosporina, scegliamo quelle con catena laterale in C7 diversa
- in caso vi fosse necessità di continuare la terapia con lo stesso farmaco responsabile della reazione, sarà possibile effettuare in ambito ospedaliero una desensibilizzazione (induzione temporanea di uno stato di tolleranza al farmaco, che quindi dovrà essere messa in atto ogni qualvolta si somministrerà quella terapia) per cui esistono vari schemi (in più giorni).

BIBLIOGRAFIA

- Dona I, Caubet JC, Brockow K et al. An EAACI task force report: recognising the potential of the primary care physician in the diagnosis and management of drug hypersensitivity. Clin Transl Allergy 2018;8:16
- Rodilla EM, Gonzalez ID, Yges EL et al. Immunological aspects of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. Expert Rev Clin Immunol. 2010;6:789-800.
- Brockow K, Ardern-Jones M, Mockenhaupt M et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. Allergy 2018



C'ERA UNA VOLTA... LA CHERATOCONGIUNTIVITE VERNAL

CONTATTO

neri.pucci@meyer.it

DR. NERI PUCCI (FIRENZE)

RELAZIONE A CURA DI DIANA DE BELLIS (JM MILANO)

La cheratocongiuntivite vernal è storicamente inquadrata nell'ambito delle malattie allergiche congiuntivali. Sebbene dal punto di vista tassonomico sia ancora valida tale classificazione, la dicitura "allergica" va intesa in maniera aspecifica e non per i meccanismi eziopatogenetici.

Le altre forme sono rappresentate da: congiuntivite allergica IgE mediata, cheratocongiuntivite atopica e congiuntivite gigantomucosa, che però sono più di pertinenza dell'adulto.

CLINICA

La vernal è una congiuntivite cronica che inizia nel bambino (in media tra i 4 e gli 8 anni) e ha delle tipiche riacutizzazioni in periodo di massima esposizione solare: infatti peggiora in primavera-estate, mentre in inverno va incontro a remissione o riduzione dell'intensità dei sintomi (nei casi più severi). La prognosi è quasi sempre quella di una risoluzione spontanea nel corso dell'età dello sviluppo (14-18 anni). È, quindi, una tipica malattia oculare dell'età evolutiva.

Le caratteristiche cliniche sono:



C'ERA UNA VOLTA... LA CHERATOCONGIUNTIVITE VERNAL

- **Iperemia congiuntivale:** segno aspecifico, che ci interessa poco in quanto tale, bensì come score
- **Ipertrofia papillare semplice:** anch'essa aspecifica, va considerata in base allo score

Entrambi questi segni clinici sono aspecifici: anche i bambini che hanno congiuntivite virale o un trauma oculare iperemia congiuntivale e ipertrofia papillare. Pertanto questi due segni sono utili alla diagnosi dal punto di vista anamnestico, ma non per una diagnosi morfologica.

I segni patognomonicici invece sono due:

- **papille giganti sulla congiuntiva tarsale superiore:** per vederle bisogna eseguire una revulsione della palpebra superiore (ad opera dell'oculista)
- **papille nella regione del limbus (confine tra sfera e iride)**

Le papille giganti vengono definite dai 3 ai 6 mm.

Le papille corneali appaiono come formazioni gelatinose biancastre e si sviluppano lungo i 360 gradi del limbus. Si possono però sviluppare solo in una parte del limbus, che è la regione dell'occhio in cui c'è l'emergenza vascolare. La cornea non è vascularizzata, però in situazioni patologiche ciò può verificarsi e in tal caso a livello del limbus si possono formare eventi infiammatori.

Ciascuno di questi due segni patognomonicici definisce uno dei due tipi di vernal: tarsale oppure limbare (più frequente). Sono possibili anche forme miste. (Fig. 1)



C'ERA UNA VOLTA... LA CHERATOCONGIUNTIVITE VERNAL

Cheratocongiuntivite Vernal: reperti oculari

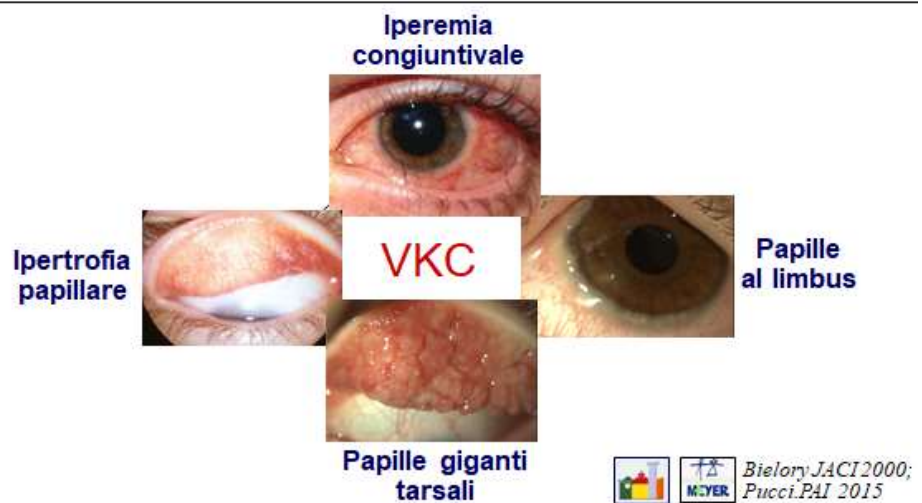


Fig. 1

In questi pazienti è possibile notare ciglia particolarmente lunghe. Esse si allungano per motivi di difesa (fattori ambientali come luce, vento).

FATTORI EZIOPATOGENETICI

La patogenesi della vernal è conosciuta, ma l'eziologia no.

Sicuramente il fattore ambientale è importante, come dimostra il tipico andamento stagionale. Inoltre, i bambini del sud con vernal hanno riacutizzazioni più lunghe,



C'ERA UNA VOLTA... LA CHERATOCONGIUNTIVITE VERNAL

mentre quelli del Nord Europa quasi non conoscono questa realtà; infine, quelli che abitano vicino l'Equatore hanno una vernal perenne.

C'è una predisposizione genetica? Il gruppo di Firenze ha riscontrato che nelle forme familiari (che incidono per il 15-20%) c'è una prevalenza di HLA-19, caratteristica delle forme tarsali e delle forme che iniziano più precocemente (non ci sono ancora dati in letteratura a riguardo).

C'è una componente autoimmune? Anche in questo caso per il momento non c'è una risposta. Però c'è un interessante dato per quanto riguarda le comorbidità della vernal: in alcuni studi è stata riscontrata una certa prevalenza di autoimmunità tiroidea, sia nei soggetti affetti che nelle loro famiglie. Il perché non lo sappiamo, forse perché un giorno si dimostrerà che la vernal è una patologia autoimmune. Per tale motivo, nei soggetti con vernal è raccomandato lo screening tiroideo: talora si trovano bambini con tiroiditi, sia conclamate che asintomatiche.

COMPLICANZE

Si distinguono in: complicanze dovute all'utilizzo eccessivo di corticosteroidi (ipertensione oculare, glaucoma e cataratta) e quelle legate alla vernal.

Le prime, per fortuna, si vedono sempre meno grazie ad un miglior approccio terapeutico che vede un minor utilizzo di corticosteroidi.

Le complicanze legate alla vernal sono essenzialmente due:



C'ERA UNA VOLTA... LA CHERATOCONGIUNTIVITE VERNAL

- **Abrasioni, ulcerazioni:** per fortuna spesso si trovano al di fuori del campo visivo, ma possono trovarsi anche all'interno. In questo non ci sono alternative: cortisonici topici o sistemici per bocca, a cicli. Un'ulcera in media può risolversi in 15 giorni.
- **Cheratocono:** complicanza importante: dal 10 al 20%. Noi abbiamo studiato questo fenomeno aspettandoci un riscontro simile tra i nostri pazienti, ma la prevalenza è risultata al di sotto dell'1%. Abbiamo imputato questo risultato al fatto che il microdanno cronico meccanico che determina il cheratocono è meno probabile se i bambini con la vernal sono ben seguiti. Tuttavia, anche se inferiore all'1%, è un dato da non sottovalutare. Il cheratocono, a differenza delle ulcere, è asintomatico, progressivo e irreversibile. Per tale motivo, nel corso della visita annuale è raccomandata una mappa corneale come screening per il cheratocono.

TERAPIA

La terapia è rappresentata dai colliri a base di ciclosporina.

Un altro farmaco che si sta diffondendo sempre più è il tacrolimus topico, dato cui porre attenzione perché i bambini risultano sempre più insensibili alla ciclosporina (dal 25 al 30%).



C'ERA UNA VOLTA... LA CHERATOCONGIUNTIVITE VERNAL

In alcuni studi è dimostrata uguale efficacia tra ciclosporina e tacrolimus. In uno studio invece sono stati selezionati 30 bambini con vernal resistente e si è visto che il tacrolimus produce un miglioramento significativamente superiore nei bambini che non rispondono alla ciclosporina. Si tratta di uno studio in doppio cieco comparato randomizzato in cui si dimostra il miglioramento dello score oculare con tacrolimus rispetto alla ciclosporina.

I bambini che provengono dal sud (con forme più resistenti di vernal) e che quindi utilizzano tacrolimus sono significativamente maggiori.

Il tacrolimus è molto efficace anche nel ridurre le papille giganti.

In letteratura esiste un case report in cui è stato utilizzato l'omalizumab, con risultati incoraggianti, ma l'efficacia con questo farmaco deve essere ancora tutta validata.

Come illustrato, nell'immagine sottostante è schematizzato l'approccio terapeutico della vernal in base alla gravità di presentazione clinica. (Fig. 2)



C'ERA UNA VOLTA... LA CHERATOCONGIUNTIVITE VERNAL

Proposta per il trattamento della cheratocongiuntivite Vernal in fase attiva

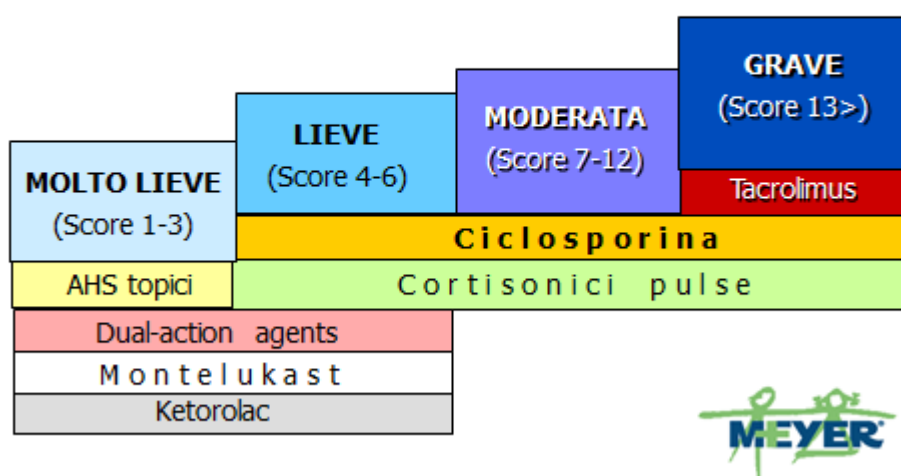


Fig. 2

In realtà, la vernal molto lieve non esiste o non si presenta all'attenzione medica.

La vernal lieve risponde alla ciclosporina.

Nel grado moderato la risposta alla ciclosporina è variabile, mentre nella forma grave spesso bisogna ricorrere al tacrolimus.

Si sottolinea che i cortisonici rimangono farmaci fondamentali, ma da utilizzare con parsimonia, massimo 4-5 volte a stagione per cicli brevi di 3-4 giorni. In tale maniera il loro impiego è sicuro.



C'ERA UNA VOLTA... LA CHERATOCONGIUNTIVITE VERNAL

Nel 2016 la farmacia dell'ospedale Meyer ha prodotto oltre 7000 flaconi di collirio tra ciclosporina e tacrolimus, con un aumento percentuale della produzione di quest'ultimo.

C'era una volta la cheratocongiuntivite vernal... Non significa che oggi essa non c'è più. C'è ancora, ma l'approccio terapeutico è cambiato. Il risultato è che sono diminuite le complicanze e, chissà, forse in futuro non ci saranno più.

BIBLIOGRAFIA

- Takamura E. Japanese guidelines for allergic conjunctival diseases 2017, *Allergol Int.* 2017 Apr;66(2):220-229
- Caputo, Versaci, Pucci, et al. Very low prevalence of keratoconus in a large series of vernal keratoconjunctivitis patients, *AJO* Dec 2016;172:64-71.
- Pucci N, Caputo R, et al. Tacrolimus vs. cyclosporine eyedrops in severe cyclosporine-resistant vernal keratoconjunctivitis, *Ped. All. Immunol.* 2015 May;26(3):256-61

-



LA SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE NEL SONNO IN ETÀ PEDIATRICA

CONTATTO

**giampaolo.ric
ci@unibo.it**

PROF. GIAMPAOLO RICCI (BOLOGNA)

RELAZIONE A CURA DI ALICE MARZATICO (JM BOLOGNA)

Il sonno rappresenta una delle maggiori funzioni fisiologiche e riveste un ruolo fondamentale nell'accrescimento e nello sviluppo del sistema nervoso centrale in età evolutiva. La Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS) è definita come un disordine respiratorio del sonno caratterizzato da episodi di ostruzione parziale o completa delle alte vie aeree che alterano la ventilazione notturna, la normale ossigenazione e l'architettura del sonno. La storia clinica e l'esame obiettivo da soli non permettono di fare diagnosi di OSAS, pertanto abbiamo necessità di ricorrere a strumenti diagnostici, tra cui la pulsossimetria notturna e, nei quadri più complessi, la polisonnografia. Il trattamento dell'OSAS richiede un approccio graduale ("stepwise treatment approach") mirato alla risoluzione completa del quadro clinico.

LA SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE NEL SONNO: ASPETTI CLINICI

Il sonno è una delle maggiori funzioni fisiologiche che riveste un ruolo essenziale per la nostra sopravvivenza, assicura il recupero dell'energia dissipata durante la veglia dalle innumerevoli attività fisiche e metaboliche ed è fondamentale nell'accrescimento e nello sviluppo del sistema nervoso centrale in età evolutiva.

ATTI CONVEGNO REGIONALE SIAIP TRENINO ALTO ADIGE-SÜDTIROL 2018

"INCONTRI E CONTROVERSIE IN IMMUNO-ALLERGOLOGIA PEDIATRICA" COMANO.

A CURA DI MATTIA GIOVANNINI, LUCA PECORARO, RICCARDO CASTAGNOLI, CARLA MASTRORILLI.



LA SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE NEL SONNO IN ETÀ PEDIATRICA

Fisiologicamente durante il sonno si osserva una riduzione della risposta ventilatoria a stimoli ipossici ed ipercapnici, una riduzione della ventilazione comportamentale ed un alterato funzionamento dei muscoli connessi con la respirazione.

L'ERS (European Respiratory Society) suddivide i disturbi respiratori del sonno nelle seguenti categorie, che in ordine di gravità sono:

- Russamento
- Sindrome delle Aumentate Resistenze delle Alte vie aeree (UARS)
- Ipoventilazione ostruttiva
- OSAS

Le linee guida ERS rappresentano le linee guida di riferimento in età pediatrica nella diagnosi e trattamento dei disturbi respiratori del sonno.

L'OSAS è definita come un disordine respiratorio del sonno caratterizzato da episodi di ostruzione parziale o completa delle alte vie aeree che alterano la ventilazione notturna, la normale ossigenazione e l'architettura del sonno. Il mancato recupero del sonno REM determina una riduzione dei vantaggi che apporta fisiologicamente il sonno. La riduzione del calibro delle vie aeree e la loro aumentata collapsabilità sono responsabili dell'insorgenza di questa condizione. La riduzione del calibro delle vie aeree può essere associata ad ipertrofia adenotonsillare ed obesità, che determinano un'ostruzione delle vie aeree, mentre



LA SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE NEL SONNO IN ETA' PEDIATRICA

vi sono altri quadri clinici responsabili sia di una riduzione del calibro delle vie aeree che della loro aumentata collapsabilità, come le malformazioni cranio-facciali (ad esempio S. di Crouzon, S. di Apert, S. di Pierre-Robin, S. di Treacher Collins, Trisomia 21) e le malattie neuromuscolari. La laringomalacia non rientra in nessuna di queste condizioni, ma si è recentemente osservata una sua associazione con l'OSAS. Altri quadri clinici che rappresentano fattori di rischio per lo sviluppo di OSAS sono l'acondroplasia, la mucopolisaccaridosi, la drepanocitosi, il mielomeningocele, la rinite allergica e l'etnia afro-americana.

I sintomi dell'OSAS comprendono:

- russamento abituale (almeno 3 notti in settimana)
- respirazione rumorosa durante il sonno
- respirazione difficoltosa
- osservazione di apnee
- posizioni anomale durante il sonno
- sudorazione profusa
- mal di testa al risveglio
- deficit d'attenzione o iperattività
- disturbi dell'apprendimento



LA SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE NEL SONNO IN ETA' PEDIATRICA

All'esame obiettivo osserviamo spesso obesità, ipertrofia tonsillare, ipertrofia adenoidea, facies adenoidea, micrognatia o retrognatia, malocclusione dentale, palato duro stretto, difetti di crescita ed ipertensione.

Dal punto di vista fisiopatologico, avviene un'attivazione della cascata infiammatoria con conseguente stress ossidativo, responsabile delle complicanze associate all'OSAS. Tra queste sono comprese una crescita deficitaria, la cui diretta associazione con l'OSAS non è sempre facilmente valutabile, così come gli squilibri ormonali. Dal punto di vista delle complicanze a carico del sistema cardio-respiratorio si possono osservare: policitemia, acidosi respiratoria cronica, ipertrofia ventricolare destra, ipertensione polmonare, cuore polmonare. Altre possibili complicanze associate all'OSAS sono rappresentate dai deficit cognitivi (disturbi della memoria, del linguaggio, delle funzioni esecutive), disturbi comportamentali (iperattività, deficit dell'attenzione, aggressività) e reflusso gastroesofageo. Anche questi ultimi non sono sempre facilmente correlabili al quadro di OSAS.

ASPETTI DIAGNOSTICI

La storia clinica e l'esame obiettivo da soli non sono in grado di distinguere il russamento primario dall'OSAS, quindi abbiamo necessità di ricorrere a strumenti diagnostici. Tra questi abbiamo la pulsossimetria notturna, un'indagine semplice e



LA SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE NEL SONNO IN ETA' PEDIATRICA

a basso costo con alto valore predittivo positivo (97%) ma con basso valore predittivo negativo (47%). La pulsossimetria notturna viene interpretata secondo i criteri di Brouillette, secondo i quali il test è considerato positivo quando si registrano 3 o più cluster e 3 o più desaturazioni al di sotto del 90%. Entrambi i criteri devono essere presenti per considerare il test patologico. Questo strumento diagnostico può essere utilizzato nelle forme severe ma semplici di OSAS, mentre non è sufficiente in quadri più complessi come in presenza di obesità, malformazioni cranio-facciali, disordini neuro-muscolari e quadri sindromici, in cui il gold standard è rappresentato dalla polisonnografia. Quest'ultima infatti permette di definire la diagnosi, la stadiazione di gravità e l'assistenza post-operatoria. Alla polisonnografia si possono evidenziare apnee ostruttive (l'escursione del picco di segnale registrato si riduce più del 90% del basale precedentemente registrato per la durata di almeno due atti respiratori ed è associato alla presenza di sforzo respiratorio per tutta la durata del periodo in assenza di flusso aereo) ed ipopnee ostruttive (l'escursione del picco di segnale registrato si riduce più del 30% del basale precedentemente registrato per la durata di almeno due atti respiratori ed è associato ad una desaturazione di almeno il 3% o alla registrazione di un arousal all'EEG) e ci permette di distinguerle dalle apnee centrali (di pertinenza del neuropsichiatra infantile). Queste ultime sono caratterizzate dall'assenza di sforzo inspiratorio per tutta la durata dell'evento, che



LA SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE NEL SONNO IN ETÀ PEDIATRICA

deve durare almeno 20 secondi. Inoltre l'apnea centrale si associa a una riduzione della frequenza cardiaca al di sotto di 50 bpm per almeno 5 secondi o inferiore a 60 bpm per 15 secondi (nel bambino sotto l'anno di età).

Dalla polisonnografia otteniamo: l'Indice di apnea ostruttiva (OAHl, ovvero il numero di eventi ostruttivi, apnee ed ipopnee, per ora di sonno), l'Indice di apnea-ipopnea (AHI, numero di eventi ostruttivi e centrali, apnee e/o ipopnee, per ora di sonno) e l'Indice di apnea centrale (CAI, numero di apnee centrali per ora di sonno).

La classificazione della gravità dell'OSAS tiene conto principalmente dell'AHI, in base al quale distinguiamo:

- OSAS minima: $AHI \geq 1$ e < 3
- OSAS lieve: $AHI > 3$ e < 5
- OSAS moderata: $AHI \geq 5$ e < 10
- OSAS severa: $AHI \geq 10$.

Un altro strumento utile nella valutazione dei disturbi respiratori del sonno è rappresentato dal monitoraggio della CO₂, che valuta l'entità dell'ipoventilazione notturna nelle forme respiratorie croniche (malattie neuromuscolari, malattie polmonari sottostanti, obesità, quadri sindromici).

Riassumendo, la pulsossimetria notturna quindi è uno strumento diagnostico applicabile in bambini sopra i 3 anni di età in assenza di fattori di rischio per OSAS severa, mentre nell'OSAS moderata-severa in fase pre-operatoria, prima e dopo



LA SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE NEL SONNO IN ETÀ PEDIATRICA

interventi ortodontici o di eventuale trattamento con ventilazione non invasiva si utilizza la polisonnografia.

La poligrafia è un altro strumento diagnostico che valuta il respiro ma non il sonno, ma ha il vantaggio che, a differenza della polisonnografia, può essere gestita facilmente a domicilio.

In base all'esperienza del nostro Centro di Bologna, sono stati valutati 601 pazienti d'età compresa tra 2 e 14 anni per sospetti disturbi respiratori del sonno da maggio 2006 a marzo 2015; tutti i pazienti hanno eseguito almeno uno studio del sonno (pulsossimetria domiciliare notturna e/o polisonnografia notturna) e una valutazione ORL. Sono stati esclusi dallo studio pazienti con cardiopatie congenite e malattie polmonari croniche. Abbiamo osservato che l'OSAS ha una maggior frequenza nei maschi rispetto alle femmine (26% vs 16%). Inoltre, di fronte a un dubbio diagnostico, solo 1 bambino su 4 presenta un quadro di OSAS. Osservando i dati sulla gravità, ci troviamo più spesso di fronte a quadri lievi, mentre solo il 15% dei pazienti presenta un quadro severo. Inoltre abbiamo riscontrato un'associazione positiva statisticamente significativa tra la presenza di ipertrofia tonsillare ed OSAS, ma non è stata osservata nessuna correlazione significativa tra il grado dell'ipertrofia tonsillare e la severità dell'OSAS (valutata mediante AHI).

ASPETTI TERAPEUTICI



LA SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE NEL SONNO IN ETA' PEDIATRICA

Il trattamento dell'OSAS prevede un approccio graduale ("stepwise treatment approach"), mirato alla risoluzione completa dei sintomi. I tre possibili approcci terapeutici all'OSAS sono rappresentati dalla terapia medica, il trattamento ortodontico e quello chirurgico. (Fig. 1)



Fig. 1

Un quadro di OSAS moderato, in presenza quindi di un $AHI > 5$, rappresenta una indicazione all'intervento di adenotonsillectomia. Nei casi di OSAS lieve o



LA SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE NEL SONNO IN ETA' PEDIATRICA

russamento primario ci può essere indicazione al trattamento in base alle comorbidità e alle conseguenze correlate (come ad esempio un deficit di crescita). Nei pazienti affetti da anomalie cranio-facciali, disordini neuro-muscolari o quadri sindromici, il trattamento rappresenta una priorità anche di fronte a quadri clinici lievi. Di solito l'otorino interviene dopo i 2 anni di età.

Laddove non vi sia indicazione all'intervento chirurgico o nel periodo di attesa dell'intervento, i corticosteroidi intranasali rappresentano il primo approccio antiinfiammatorio per l'OSAS di grado lieve e mirano a ridurre le dimensioni del tessuto ipertrofico adenotonsillare. In base alle linee guida europee, l'impiego di corticosteroidi nasali e/o montelukast per via orale somministrati per 6-12 settimane ha dimostrato di diminuire la gravità dell'OSAS lieve-moderata, con una risposta meno favorevole nei bambini obesi o con età maggiore di 6 anni. L'uso di corticosteroidi nasali è stato considerato dall'età di 2 anni. Cicli di terapia cortisonica o antibioticoterapia per via orale non sono invece raccomandati nella terapia dell'OSAS.

La riduzione del peso è molto importante, poiché l'obesità tende ad aggravare l'OSAS. Anche i lavaggi nasali hanno un ruolo terapeutico per il loro effetto meccanico di pulizia della mucosa nasale, l'effetto chimico sul biofilm (nel caso dell'utilizzo della salina ipertonica al 3%) e stimolano il trasporto muco-ciliare. E' importante trattare anche le eventuali comorbidità che possono essere associate



LA SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE NEL SONNO IN ETA' PEDIATRICA

all'OSAS, come la rinite allergica che può talvolta aggravare il quadro. E' stato infatti osservato che nella rinite allergica il trattamento con corticosteroidi nasali, antistaminici ed anti-leucotrienici migliora anche eventuali disturbi respiratori del sonno associati. Anche l'asma può mostrare un peggioramento clinico quando associata all'OSAS.

Nei casi in cui non vi siano risultati con la terapia medica, va preso in considerazione l'intervento chirurgico.

E' importante che la polisonnografia vada ripetuta almeno 6 settimane dopo l'intervento chirurgico, poichè una percentuale di casi variabile tra il 10 e il 77% non presenta miglioramento significativo a seguito dell'intervento. Questi numeri variano a seconda della definizione di malattia residua e della presenza di eventuali comorbidità e fattori di rischio aggiuntivi per OSAS. In bambini sani e non obesi la percentuale di successo dopo adenotonsillectomia è del 75%. Obesità, malformazioni cranio-facciali e condizioni sindromiche rappresentano i principali fattori di rischio per OSAS residua post-adenotonsillectomia.

Considerando l'alta percentuale di OSAS residuo sia dopo adenotonsillectomia sia dopo trattamento ortodontico, è stata proposta la terapia miofunzionale, che consiste nell'esecuzione di esercizi orofaringei, cioè esercizi ripetitivi isotonici ed esercizi isometrici di lingua, palato molle e pareti laterali faringee, che aumentano il tono muscolare delle vie respiratorie superiori ed aiutano ad ottenere corrette



LA SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE NEL SONNO IN ETA' PEDIATRICA

abitudini respiratorie, del linguaggio, di deglutizione e masticazione. La terapia miofunzionale è più facile da implementare in bambini dai 5 anni in su, dal momento che richiede la collaborazione sia del bambino che dei genitori. Il candidato caratteristico alla terapia miofunzionale presenta solitamente facies adenoidea, occhi alonati, respirazione orale con perdita del sigillo labiale, ipotonia labiale, ipotonia della cartilagine nasale o dismorfismi facciali. Gli esercizi orofaringei possono quindi essere considerati come terapia complementare all'adenotonsillectomia nei pazienti affetti da OSAS.

L'intervento di espansione del mascellare, che si può effettuare in bambini tra i 4-5 anni di età, consiste in una manovra di espansione rapida del mascellare; sfruttando la sutura palatina si applicano forze di osteodistrazione tra i denti agendo su un tessuto reattivo di fibrocollagene interposto tra osso compatto lamellare. L'ampliamento dell'arcata non è un trattamento ortodontico ma ortopedico.

Nell'OSAS severa in attesa dell'intervento chirurgico al di sotto dei 2 anni di età, oppure nei casi di laringomalacia, paralisi cerebrale infantile, malattie neurogenetiche o in quadri sindromici associati ad ostruzione cronica delle vie aeree, si può ricorrere alla ventilazione non invasiva (NIV). Gli obiettivi a breve termine della NIV sono il miglioramento dei sintomi, la riduzione del lavoro respiratorio e il miglioramento degli scambi gassosi. Quelli a lungo termine



LA SINDROME DELLE APNEE OSTRUTTIVE NEL SONNO IN ETA' PEDIATRICA

comprendono il miglioramento della durata e della qualità del sonno, della qualità di vita e l'aumento della sopravvivenza.

In conclusione, l'OSAS richiede un approccio terapeutico graduale. La terapia medica, che si avvale dell'utilizzo di corticosteroidi nasali ed anti-leucotrienici, è efficace soprattutto in bambini piccoli e non obesi, riduce l'AHI e le dimensioni delle adenoidi. Nel caso in cui sia indicata l'adenotonsillectomia, è necessario eseguire una polisonnografia di rivalutazione per escludere un'eventuale malattia residua. E' importante associare la terapia medica per 6-12 settimane nel periodo pre e post-operatorio per un miglioramento dell'outcome. L'espansione del mascellare e la terapia miofunzionale hanno un ruolo coadiuvante nel trattamento dell'OSAS, mentre la NIV rappresenta l'ultimo step dell'approccio terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

- Brouillette RT, Morielli A, Leimains A et al. Nocturnal pulse oximetry as an abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics* 2000.
- Kaditis AG, Alvarez MLA, Boudewyns A et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2-18 year-old children: diagnosis and management. *ERJ Express*. 2016.
- Boudewyns A, Abel F, Alexopoulos E et al. Adenotonsillectomy to treat obstructive sleep apnea: is it enough? *Pediatric Pulmonology* 2017.



LE NOVITÀ E LA COMUNICAZIONE NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON DERMATITE ATOPICA

DR. CESARE FILIPPESCHI (FIRENZE)

CONTATTO

cesare.filippeschi@meyer.it

RELAZIONE A CURA DI DORA DI MAURO (JM PARMA)

Il Dr Filippeschi nella sua relazione ha voluto sottolineare l'importanza della comunicazione tra pediatra e genitori nella gestione del bambino con dermatite atopica (DA), le principali problematiche che questa presenta nonché la sua gestione nella pratica clinica quotidiana. Infatti, sebbene venga spesso sottovalutata e definita "solo dermatite atopica", questa patologia sempre più di frequente coinvolge l'intera famiglia e influisce sulla qualità di vita non solo del piccolo paziente, ma anche dei suoi parenti. L'instaurarsi di un rapporto di comunicazione rappresenta la base per una corretta gestione della malattia. In quest'ottica allora, il primo passo deve essere curare l'accoglienza in ambulatorio: bisogna essere disposti ad ascoltare non solo i genitori, ma anche i nonni che nelle famiglie moderne, soprattutto quelle con genitori giovani, hanno un ruolo sempre più importante. Questa prima fase è determinante e non va lasciata al caso. Durante il primo incontro è importante saper accogliere e dedicare la propria attenzione al bambino, mettendolo a proprio agio, ma anche sapendo essere fermo, propositivo e contenitivo, se necessario. L'esperienza ci insegnerà quali possono essere i vari approcci e ciascuno di noi sceglierà il proprio in base al bambino che si trova di fronte.



LE NOVITÀ E LA COMUNICAZIONE NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON DERMATITE ATOPICA

Generalmente, quando la mamma di un bambino con DA arriva in ospedale lo fa con delle idee molto decise, dettate dallo sconforto perché quella dermatite è già stata trattata dal pediatra di libera scelta diverse volte ma è ancora lì... Potremmo allora, sentire frasi del tipo “Mio figlio ha una dermatite atopica gravissima!”, “Abbiamo provato di tutto, anche il cortisone, ma non va via con nulla!”, “Voglio fare subito le prove allergologiche perché è sicuramente allergico a qualcosa e voglio risolvere il problema alla radice!”, “Inutile fare terapie perché migliora e appena smettiamo è peggio di prima”. Ma qual è la DA grave secondo la mamma? Nella maggior parte dei casi si tratta di quadri che non sono realmente gravi, oppure la gravità del quadro in effetti c'è ma la mamma non li distingue e in entrambi i casi reagisce allo stesso modo. Possiamo trovarci di fronte a terapie gestite male, cicli di antibiotici ripetuti o addirittura dermatiti trattate come scabbia. Eppure, il più delle volte si tratta di errori nella comunicazione piuttosto che nella scelta della terapia. Può ad esempio succedere che anche quando un miglioramento c'è stato la madre non riesca a riconoscerlo semplicemente perché aveva aspettative eccessive nei confronti della terapia. Quello che andrebbe spiegato al genitore è che nella DA la terapia ridimensiona la gravità del quadro ma può non risolverlo completamente.

E per quanto riguarda la diagnosi, è davvero sempre facile riconoscere la dermatite atopica? Di sicuro non è sempre semplice ma l'anamnesi e l'età del paziente



LE NOVITÀ E LA COMUNICAZIONE NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON DERMATITE ATOPICA

possono aiutarci. Ad esempio, in un lattante di 3 mesi la dermatite atopica entra in diagnosi differenziale con la dermatite seborroica e l'iperplasia sebacea. Anche la localizzazione e l'aspetto delle lesioni ci vengono in aiuto: la desquamazione palpebrale deve indurci ad ispezionare gli altri distretti corporei alla ricerca di ulteriori sedi di desquamazione che allora potrebbero indirizzarci verso una diagnosi di psoriasi. La presenza di desquamazione del prepuzio è molto tipica della psoriasi del lattante, se poi a questo si associa il rilievo di onicopatìa psoriasica della mamma la diagnosi è fatta. Monolateralità di una dermatite all'angolo della bocca deve, invece, farci pensare ad una dermatite autoinflitta da leccamento. Ovviamente possono sempre esserci delle lesioni più complesse come quelle del granuloma anulare riconoscibile per l'infiltrato sul fondo di avanzamento anulare. Una lesione anulare trattata per mesi con lo steroide topico che non sparisce deve farci pensare ad una diagnosi diversa, ad esempio una tinea. Il Dr. Filippeschi presenta poi il caso di un bambino con una lesione a livello dell'avambraccio che diversi specialisti avevano diagnosticato come dermatite atopica resistente alla terapia. L'anamnesi rivela, però, un episodio febbrile con febbre anche molto alta in concomitanza con la prima comparsa della lesione e una neutrofilia spiccata agli esami ematici. Questi due elementi hanno indotto il Dr. Filippeschi ad eseguire un esame istologico che ha mostrato un infiltrato neutrofilo tipico permettendo così di diagnosticare la Sindrome di Sweet. Bisogna quindi ricordare che non tutte le



LE NOVITÀ E LA COMUNICAZIONE NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON DERMATITE ATOPICA

dermatiti sono DA e talvolta i dettagli possono guidarci nella diagnosi: la presenza, ad esempio, di microvescicole sul bordo di avanzamento delle lesioni possono far sospettare una dermatite vescicolo-bollosa autoimmune che è, invece, una malattia infiammatoria e deve essere confermata dall'esame istologico e dall'immunofluorescenza.

Una volta posta la diagnosi di DA è importante prendersi il tempo adeguato per ciascun paziente e spiegare accuratamente le caratteristiche della patologia, con particolare attenzione all'andamento recidivante e alla stagionalità, parlando in modo semplice e comprensibile. E' inoltre fondamentale, fin dalla prima visita, abbattere i luoghi comuni come l'inutilità delle diete rigide di privazione e la corticofobia. L'utilizzo di prodotti topici a base di corticosteroidi è spesso associata a timore degli effetti collaterali, ciononostante si deve sottolineare che tale utilizzo, se effettuato con le dosi e secondo le modalità consigliate nelle linee guida internazionali, non presenta rilevanti effetti collaterali (la cui esistenza è in ogni caso importante conoscere) poiché l'assorbimento a livello sistemico è minimo. Molta attenzione deve essere posta a spiegare l'importanza del mantenimento di una barriera cutanea integra, di una corretta detersione e delle terapie di mantenimento. Ma lo scoglio più duro da abbattere resta l'aspettativa dei genitori nei confronti delle prove allergologiche, nelle quali ripongono la speranza di trovare la causa e la soluzione alla dermatite del loro bambino. Uno dei luoghi comuni più



LE NOVITÀ E LA COMUNICAZIONE NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON DERMATITE ATOPICA

consolidati è, infatti, la credenza che DA significhi allergia. E' quindi molto importante che nel corso della prima visita ai genitori sia chiarito che le prove allergologiche, qualora eseguite, nella maggior parte dei casi non hanno l'obiettivo di individuare una causa specifica della dermatite né la risoluzione della patologia. La seconda parte della visita deve concentrarsi sulla detersione e sul corretto utilizzo di idratanti/emollienti che rappresentano la terapia di base della dermatite atopica anche se a tutt'oggi mancano raccomandazioni precise e validate sugli schemi da seguire in età pediatrica per attuare il trattamento di base, sia nelle fasi acute che in quelle croniche. Per quanto riguarda la detersione, le linee guida suggeriscono l'utilizzo di lavaggi di breve durata, di pochi minuti, in acqua tiepida con detergenti semplici, delicati, il più possibile poveri o privi di conservanti e/o profumi e l'effettuazione di un'asciugatura delicata, tamponando la cute senza strofinare, con panni non ruvidi. La cute andrebbe mantenuta un po' umida per la somministrazione dell'emolliente ma anche dello steroide. Per quanto riguarda l'idratazione va spiegato ai genitori che gli emollienti rappresentano la terapia di base della dermatite atopica. Caso per caso, si dovrebbe scegliere la formulazione più adeguata per quel bambino anche in funzione della sua età, dell'entità della xerosi in quel momento, delle condizioni climatiche, della stagione e delle attività sportive svolte dal bambino. La scelta dovrebbe tenere in considerazione anche le possibilità economiche della famiglia. I baume, balsami ricchi di ceramidi,



LE NOVITÀ E LA COMUNICAZIONE NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON DERMATITE ATOPICA

altamente idratanti ma anche occludenti, non devono essere consigliati nel periodo estivo; in questo periodo dovrebbero essere consigliate delle emulsioni che sono più leggere e facilmente assorbibili. Va spiegato, inoltre, che l'applicazione costante previene i flares e diminuisce l'uso di steroidi topici.

Gli emollienti possono essere classificati essenzialmente in 3 generazioni. Nella pratica clinica vengono utilizzati gli emollienti di III generazione, ricchi di ceramidi, perché restituiscono l'effetto barriera e determinano una maggiore compliance.

Nelle fasi attive della malattia dopo la detersione e l'idratazione va applicato lo steroide topico, scelto in base al tipo e alla sede di eritema e alla potenza della molecola. A questo punto è fondamentale che il genitore riconosca l'importanza e l'innocuità dello steroide topico per ottenere una buona aderenza alla terapia. Sempre più spesso, infatti, accade che i genitori utilizzino, al posto dello steroide, creme dalla composizione sconosciuta suggerite loro da amici o parenti che spesso si rivelano dannose o addirittura tossiche. I corticosteroidi vengono classificati in base alla loro potenza in 4 classi.

La terapia topica si avvale anche degli immunomodulanti topici, quali il tacrolimus che può essere utilizzato come farmaco di seconda linea. Il suo utilizzo è raccomandato nelle aree più corticosensibili, come il volto, oppure in caso di lesioni circoscritte, per evitare un'atrofia cutanea.



LE NOVITÀ E LA COMUNICAZIONE NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON DERMATITE ATOPICA

Una volta raggiunta la risoluzione delle lesioni è importantissima la corretta comunicazione alla famiglia ribadendo che si tratta di una malattia cronica recidivante in cui una volta ottenuto un risultato questo va mantenuto mediante una terapia proattiva con applicazione del corticosteroide topico in modo intermittente una o due volte a settimana, nelle sedi che più spesso vanno incontro a recidiva anche in assenza di lesioni infiammatorie evidenti. L'applicazione dello steroide in associazione all'emolliente può, infatti, ridurre la secchezza cutanea e potenziarne il beneficio mantenendo buoni risultati più a lungo. Un aiuto alla gestione domiciliare della DA può essere rappresentata da indicazioni semplici e schematiche che guidino i genitori a casa nelle varie fasi della malattia.

Il Dr. Filippeschi conclude il suo intervento sottolineando la necessità di un approccio al bambino con DA di tipo multidisciplinare e presenta le ultime novità terapeutiche presenti in letteratura. Tra i farmaci biologici disponibili il dupilumab sembra essere l'unico biologico con evidenze di efficacia nel trattamento della DA attraverso un doppio meccanismo di azione che agirebbe non solo sul recettore dell'IL-4 ma avendo effetti anche sull'immunità innata (neutrofili).

BIBLIOGRAFIA

- Consensus Conference Italiana "La gestione clinica della dermatite atopica in età pediatrica" della SIAIP; Suppl 2 RIAP due 2015



LE NOVITÀ E LA COMUNICAZIONE NELLA GESTIONE DEL PAZIENTE CON DERMATITE ATOPICA

- Eichenfeld LF, Tom WL, Berger TG, et al. 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;71:116-32.
- Snast I, et al. Are Biologics Efficacious in Atopic Dermatitis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(2):145-165. doi:10.1007/s40257-017-0324-7.



IL FUTURO DELL'ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

PROF. ELIO NOVEMBRE (FIRENZE)

CONTATTO

elio.novembre
@meyer.it

RELAZIONE A CURA DI MATTIA GIOVANNINI (JM FIRENZE)

Il futuro dell'allergologia è un argomento molto complesso e per affrontarlo efficacemente va diviso in diversi aspetti: diagnostici, terapeutici, organizzativi e formativi. Dal punto di vista teorico si possono trovare tantissimi lavori, è opportuno però valorizzare quelli con riscontro pratico. (Fig. 1)

ASPETTI DIAGNOSTICI

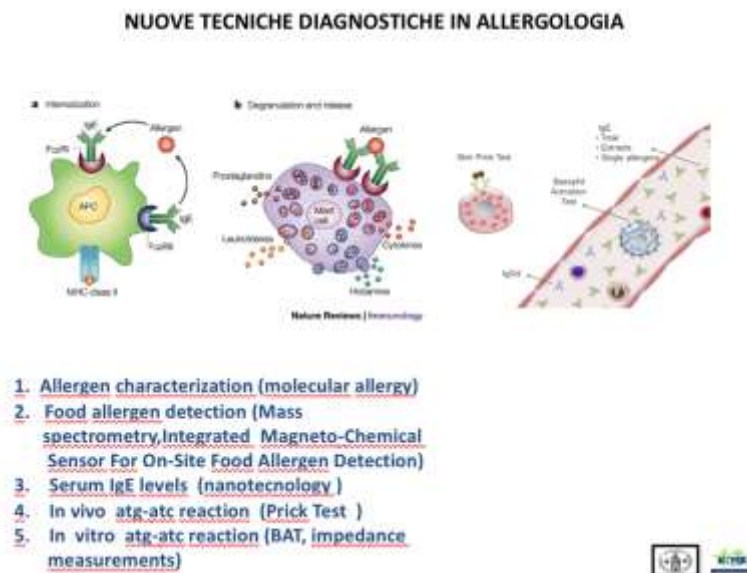


Fig. 1



IL FUTURO DELL'ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

CARATTERIZZAZIONE DELL'ALLERGENE (ALLERGOLOGIA MOLECOLARE)

In diagnostica allergologica gli attori sono essenzialmente le IgE circolanti, gli allergeni che innescano la reazione, i recettori sulla superficie dei mastociti o basofili circolanti e tutto ciò che ne deriva, cioè la liberazione dei mediatori e la reazione allergica.

La più utile applicazione dell'allergologia molecolare consiste nell'ottimizzazione dell'effettuazione dell'immunoterapia specifica. Per quanto riguarda le Graminacee gli allergeni molecolari principali sono circa una decina e si possono dividere in maggiori, intermedi, minori. E' stato dimostrato che i soggetti sensibilizzati agli allergeni maggior Phl p 1 e Phl p 5 e sensibilizzati a questi in modo esclusivo saranno i migliori responder per l'immunoterapia specifica; viceversa quelli che sono sensibilizzati a Phl p 7 e Phl p 12, che sono allergeni molecolari cross-reattivi, in modo esclusivo, avranno una bassa responsività all'immunoterapia specifica. Uno studio di un gruppo italiano guidato dal Dr. Tripodi l'utilizzo dell'allergologia molecolare nella prescrizione dell'immunoterapia specifica ha modificato l'intervento terapeutico nel 33% dei casi, il quale, senza questo ausilio, sarebbe stato eseguito in modo improprio. Quando invece prendiamo in considerazione l'allergologia molecolare nella gestione dell'allergia alimentare la questione si complica perché gli allergeni molecolari presenti all'interno di un alimento sono molti, diversi, periodicamente ne vengono scoperti



IL FUTURO DELL'ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

di nuovi e questo modifica le conoscenze precedenti. Per esempio, relativamente all'arachide si possono distinguere allergeni molecolari molto pericolosi come quelli della famiglia delle legumine, viciline e albumine, allergeni molecolari intermedi e allergeni molecolari quasi innocui, cross-reattivi. Inoltre, quando si legge un lavoro di allergologia molecolare, questo va inquadrato geograficamente all'interno del paese nel quale il lavoro è stato effettuato; molti studi sono stati eseguiti negli Stati Uniti, dove è stata dimostrato che l'allergia nei confronti di Ara h 2 e Ara h 6 è quella che avrà maggior probabilità di determinare una reazione severa all'arachide. Lo stesso discorso sulla stratificazione del rischio vale anche per gli allergeni della nocciola, della frutta fresca, ma essenzialmente le migliori informazioni che abbiamo a disposizione riguardano l'allergia alla frutta secca.

RILEVAZIONE DI ALLERGENI ALIMENTARI (SPETTROMETRI A DI MASSA, SENSORE MAGNETO-CHIMICO INTEGRATO PER LA RILEVAZIONE IN SITU DI ALLERGENI ALIMENTARI)

Attraverso diverse tecniche siamo in grado di determinare in modo preciso se all'interno di un alimento è presente uno specifico allergene e ciò è molto importante per l'individuazione di allergeni nascosti. Fino agli ultimi anni i test più utilizzati sono stati quelli immuno-enzimatici, sostanzialmente l'enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), con capacità analitica molto importante, in grado di



IL FUTURO DELL'ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

rilevare fino a 2-3 ppm (mg/kg). La spettrometria di massa è una tecnica analitica applicata sia all'identificazione di sostanze sconosciute, sia all'analisi in tracce di sostanze. Viene comunemente usata per scopi di ricerca, in combinazione con tecniche separative, quali la gascromatografia e la cromatografia in fase liquida (HPLC) o, più recentemente, con tecniche quali il plasma a induzione. Il principio su cui si basa la spettrometria di massa è la possibilità di separare una miscela di ioni in funzione del loro rapporto massa/carica generalmente tramite campi magnetici statici o oscillanti. Tale miscela è ottenuta ionizzando le molecole del campione, principalmente facendo loro attraversare un fascio di elettroni ad energia nota. Le molecole così ionizzate sono instabili e si frammentano in ioni più leggeri secondo schemi tipici in funzione della loro struttura chimica. Il diagramma che riporta l'abbondanza di ogni ione in funzione del rapporto massa/carica è il cosiddetto spettro di massa, tipico di ogni composto in quanto direttamente correlato alla sua struttura chimica ed alle condizioni di ionizzazione cui è stato sottoposto.

Negli ultimi anni le metodologie di spettrometria di massa, tecnica ancora più complessa e sofisticata, hanno ricevuto crescente attenzione per l'applicazione all'identificazione di allergeni alimentari in alimenti complessi, a causa di una serie di vantaggi rispetto a metodi immuno-enzimatici come ELISA, specialmente in applicazione a matrici alimentari complesse o lavorate. Infatti, la composizione e



IL FUTURO DELL'ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

l'elaborazione della matrice possono mascherare o modificare gli epitopi allergenici, che sono target di rilevazione specifici del saggio immunologico, compromettendo in questo modo la rilevazione e la quantificazione degli allergeni alimentari. Al contrario, i metodi di spettrometria di massa offrono il vantaggio di una rilevazione precisa, con un'elevata specificità a livello molecolare, in un'unica analisi multiplex degli allergeni, consentendo un'identificazione inequivocabile dell'allergene o di un marcatore in una varietà di alimenti.

Esistono anche congegni grandi quanto un portachiavi che consentono di fare un'analisi degli alimenti che si stanno mangiando direttamente a tavola, anche al ristorante. Questo tipo di apparecchiatura potrebbe risultare utile per le persone a rischio di anafilassi fatale, anche per ingestione di alimenti nascosti. Il sistema iEAT per il rilevamento antigeni in loco è costituito da un rilevatore tascabile, un electrode chip e un kit monouso per l'estrazione degli allergeni. Il rilevatore si connette con uno smartphone per il controllo del sistema e il caricamento dei dati su un server cloud. Nella fase di estrazione antigenica, gli antigeni sono catturati su biglie magnetiche e in seguito marcati con anticorpi coniugati con agenti ossidanti (perossidasi di rafano). E' stato sviluppato un kit monouso per la gestione dei campioni; il magnete raccoglie e ridisperde le biglie magnetiche. Per la rilevazione del segnale le biglie magnetiche marcate con perossidasi di rafano vengono mixate con electron mediators (TMB, 3,3', 5,5'-tetrametilbenzidina) e



IL FUTURO DELL'ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

lasciate cadere sull'elettrodo. La perossidasi di rafano catalizza l'ossidazione di TMB e quando il TMB ossidato viene ridotto sopra o vicino all'elettrodo vengono generate delle correnti elettriche, che permettono la rilevazione.

LIVELLI SIERICI DI IGE (NANOTECNOLOGIA)

Rispetto agli argomenti precedenti la determinazione delle IgE sieriche è di più comune riscontro, quello che un tempo veniva definito RAST e ora UNICAP, metodo immuno-enzimatico che permette di rilevare quante IgE nel sangue sono specifiche per un determinato allergene. UNICAP comunque nell'ultimo periodo è stato affiancato dall'utilizzo di altre tecnologie con enormi progressi, cioè le nanotecnologie, su cui si basano nuovi metodi per testare in vitro le IgE. Tali metodiche apportano vantaggi sostanziali come l'utilizzo di un volume di campione inferiore, la necessità di un tempo di analisi più breve, la possibilità di effettuazione di procedure semplificate, ma con una sensibilità analitica inferiore, senza però che questo influisca sulla precisione del test. Le nanotecnologie applicate in questo campo si possono suddividere in microarray, microparticelle, nonofluidi, nanoparticelle come supporti di cattura, nonocristalli e nanodischi e possono sfruttare come matrice siero, plasma, sangue intero o phosphate buffered saline (PBS).



IL FUTURO DELL'ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

Di tutte le nanotecnologie, quelle disponibili comprendono immunoCAP e ISAC microrray, in grado di fornire la determinazione delle IgE verso una grandissima quantità di allergeni. ISAC è un'analisi meno invasiva, utilizzando piccolissime quantità di campione, circa 20 ml di siero sono sufficienti, viene effettuata un'analisi completa. Questa tecnica permette di effettuare uno screening allergologico; con un unico dosaggio si analizzano 112 molecole allergeniche, ad un livello di analisi component-resolved-diagnostics (allergologia molecolare), effettuando una definizione del profilo allergenico generale del paziente.

Esiste anche Allergy Explorer (ALEX), un test allergologico multiplex in vitro con più di 200 allergeni testabili disponibile anche in Italia, che permette la misurazione simultanea delle IgE totali (tIgE) e delle IgE specifiche (sIgE) per numerosi estratti allergenici e allergeni molecolari. Sulla base della composizione dei pannelli degli estratti e degli allergeni molecolari, scelti su misura secondo necessità cliniche (multiplex on demand), il test può fornire un quadro completo della sensibilizzazione di ogni paziente. ALEX si basa su una tecnologia a nanosfere, in cui ogni allergene (estratto) viene singolarmente ottimizzato per la produzione. Un versatile software permette di effettuare l'analisi dei pannelli. ALEX necessita come campione di 100 microlitri di siero o plasma (escluso EDTA) e sfrutta un metodo di rilevamento basato su un dosaggio enzimatico colorimetrico. Il tempo per il dosaggio è di 3,5 ore. Sono eseguibili fino a 50 test per operatore, attraverso



IL FUTURO DELL'ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

un processo manuale. Per le sIgE si tratta di un test quantitativo con un intervallo di misura 0,1-50 kUA/L; per le tIgE si tratta di un test semi-quantitativo con un intervallo di misura 1–2500 kU/L. Per quanto riguarda la precisione CV: % totale < 15%, % intradosaggio < 10%. Il test non ha nessuna interferenza significativa deputabile a IgE totali, emoglobina, bilirubina o elevazione dei trigliceridi. Il metodo di calibrazione è integrato, con fattori di correzione legati al lotto e allergeni codificati con un codice a barre 2D presente nel chip.

La tecnologia dei biosensori naonofluidici abioSCOPE, invece, si basa sull'interazione biomolecolare che si svolge nei piccoli biosensori nanofluidici all'interno di ciascuna capsula. Quando un campione di sangue capillare di circa 50 µl, diluito con un reagente di rilevazione (contenente anticorpi anti-IgE umane marcate con fluorescenza), viene posto in una capsula, le biomolecole si diffondono, interagiscono e formano complessi molecolari fluorescenti all'interno dei biosensori. Quindi, i complessi fluorescenti immobilizzati vengono misurati otticamente (fascio di elettroni) da un microscopio a fluorescenza miniaturizzato. L'ampiezza del segnale fluorescente rilevato quantifica il livello di IgE. La capsula viene posizionata sulla piastra di montaggio di abioDISC e inserita nell'ABIOSCOPE. Tutta questa tecnologia è quindi condensata in apparecchi molto piccoli, da scrivania, non ancora disponibili in Italia. Questo device rileva ed è in grado di quantificare fino a 6 diversi allergeni contemporaneamente in 12 minuti e dà un



IL FUTURO DELL'ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

primo risultato dopo 5 minuti. Fornisce report grafici, tramite mobile App, a qualsiasi dispositivo elettronico (ad esempio iPad, smartphone, etc.). Le sue dimensioni sono 16 cm x 29 cm x 24 cm e il suo peso 5 kg. L'abioKIT consiste in un device per la raccolta di sangue, una fiala di reagente e una capsula.

REAZIONE ANTIGENE-ANTICORPO IN VIVO (PRICK TEST)

Vi sono metodiche diagnostiche che studiano insieme la reazione antigene-anticorpo: il prick test, nato negli anni '70, è economico, sensibile ed ampiamente utilizzata per allergia IgE mediata. Una goccia di soluzione con l'allergene viene posizionata sulla cute, viene punta con una lancetta e si evidenzia una positività in caso di comparsa di un pomfo pruriginoso nella sede, espressione del rilascio di istamina. La positività è data dall'adesione di allergeni-anticorpi ai mastociti cutanei con sviluppo di una reazione. La lettura viene effettuato dopo 15 minuti. La modalità di esecuzione dei prick test dovrebbe periodicamente essere sottoposta ad una revisione critica perché vi sono fattori che possono influenzarne i risultati determinando potenziali problemi interpretativi: la lancetta (qualità, altezza, spessore, forma della parte tagliente), l'allergene (quantità, qualità con relativa potenza), l'operatore (tempo, pressione e angolo con cui viene utilizzata la lancetta), l'identificazione del pomfo (performance di lettura e misurazione del medico, spessore della penna nell'effettuare il disegno del pomfo, nel cui atto si



IL FUTURO DELL'ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

verifica diffusione dell'inchiostro nella cute e sul nastro adesivo). Esistono però degli strumenti in grado di sopperire alla mancanza di standardizzazione.

La determinazione dell'area del pomfo dipende dal metodo di misurazione. Sono state messe a punto una serie di differenti tecnologie per misurare i pomfi, utilizzando approcci diversi in tempi diversi, dal 1980 con scanner 2D, studio del flusso ematico, impedenza cutanea, termografia (scarsi risultati), fotografia, fino ai giorni nostri con scanner 3D. I sistemi di acquisizione 3D applicati alla rilevazione del pomfo si basano sul fatto che la fotocamera si trova a una distanza e un angolo noti rispetto al raggio di luce, quindi può essere applicata la triangolazione per localizzare con precisione un oggetto: quest'ultima tecnica proietta un pattern di luce sulla superficie dell'oggetto e una telecamera osserva la sua deformazione e forma per calcolare la posizione relativa di ogni punto nel campo visualizzato. La potenzialità di costruire uno strumento in grado di standardizzare la lettura dei prick test potenzialmente c'è, ma questo è più costoso, time-consuming, anche se ridurrebbe di molto la variabilità della risposta del test cutaneo, che è la metodica di più ampio affidamento per effettuare una diagnosi allergologica.

Esistono dei dispositivi innovativi per effettuare prick test che puntano al controllo del dolore provocato dall'utilizzo della lancetta attraverso la teoria del cancello, secondo la quale una leggera pressione cutanea determina l'attivazione di fibre nervose che riducono o bloccano la sensazione di dolore. Questo aspetto è



IL FUTURO DELL'ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

particolarmente rilevante, vista l'importanza assunta dal controllo del dolore, a maggior ragione in pediatria. Oltre a ciò, questo device chiamato Multi-Test è dotato di multi-aghi e fornisce una risposta maggiormente standardizzata rispetto ai prick test, sottoposti a tutte le variabili precedentemente discusse.

E' stato dimostrato che il peso della lancetta e altre variabili relative all'intensità e al tempo di pressione della stessa determinano l'entità del diametro del pomfo dopo effettuazione di prick test con istamina. Per essere più precisi bisognerebbe utilizzare degli strumenti di trasduzione di pressione, in grado di standardizzarla. A questo proposito un esempio è rappresentato dal device SENSEBox, in grado di monitorare la pressione applicata ad una determinata lancetta, esercitando una pressione predeterminata di una durata predefinita (approssimativamente di 1,2-2 s) con un'intensità di picco predeterminata (della durata approssimativa di 1 s).

REAZIONE ANTIGENE-ANTICORPO IN VITRO (MISURE DI IMPEDENZA)

In elettrotecnica l'impedenza di un sistema è una grandezza fisica che rappresenta la forza di opposizione di un circuito al passaggio di una corrente elettrica alternata, o, più in generale, di una corrente variabile. È esprimibile come numero complesso ed è data dal rapporto tra tensione e corrente. Comunemente l'impedenza è indicata con Z e la sua unità di misura è l'ohm. La misura dell'impedenza può rappresentare un'alternativa per misurare la reazione



IL FUTURO DELL'ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

antigene-anticorpo e le modificazioni cellulari in vitro. Le misure possono essere effettuate sia valutando la cellula che risponde al complesso antigene-anticorpo, sia valutando la risposta antigene-anticorpo direttamente nel sangue.

L'interazione tra IgE e allergene corrispondente avviene attraverso un meccanismo di legame tra IgE e la struttura allergenica che modifica il contenuto ionico del siero, il quale può essere monitorato attraverso misurazioni impedenzometriche. Questa modalità di rilevazione è stata recentemente studiata in età pediatrica e brevettata dal gruppo di Firenze. Le misurazioni di impedenza possono essere utilizzate per discriminare all'interno di pazienti che hanno diversi livelli di sIgE, quantificandoli ma non solo, è possibile anche quantificare la velocità della reazione antigene-anticorpo, analisi che nessun'altro sistema è attualmente in grado di effettuare.

ASPETTI TERAPEUTICI

Gli aspetti terapeutici sono forse quelli di maggior interesse. Un grossissimo passo verso il futuro è rappresentato dalla standardizzazione degli allergeni utilizzati per l'immunoterapia specifica e questo è stato fatto attraverso l'introduzione di tablet a contenuto allergenico noto, conservate in farmacia, in pratica un vero e proprio farmaco, che sta dando molte soddisfazioni per quanto riguarda il trattamento dell'allergia alle Graminacee. In tutta Italia questa immunoterapia specifica è



IL FUTURO DELL'ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

disponibile attraverso la prescrizione di un piano terapeutico. In commercio esiste un estratto allergenico di polline di 5 graminacee: *Dactylis glomerata*, *Anthoxanthum odoratum*, *Lolium perenne*, *Poa pratensis* e *Phleum pratense* (25 mcg di Phl p 5 in ogni compressa da 300IR). Vi è anche un altro estratto allergenico del polline di *Phleum pratense* (15 mcg di phl p 5 in ogni compressa da 75.000 SQ-T). Il prossimo anno arriveranno anche le formulazioni per l'allergia all'acaro, anche se i lavori della letteratura a proposito per ora non hanno dimostrato un'efficacia così marcata come quelli per l'allergia alle Graminacee. L'immunoterapia specifica è presente anche nelle linee guida GINA 2018 per il trattamento dell'asma e comunque rappresenta l'unico percorso per intervenire in modo risolutivo sulle allergie e non per intervenire solo sul trattamento dei sintomi. Le linee guida per l'asma GINA 2018 hanno anche visto l'introduzione di nuovi farmaci anti-asmatici come il tiotropio ed alcuni farmaci biologici, tutti con indicazione all'utilizzo nell'adulto, a parte omalizumab che può essere somministrato in pazienti > 6 anni. Tiotropio è un farmaco anti-colinergico di sintesi autorizzato in soggetti > 18 anni per la terapia dell'asma nello step 4 e 5 secondo le linee guida GINA, ed è disponibile in due formulazioni. La formulazione 2,5 microgrammi (dose totale 5 microgrammi in 2 erogazioni da 2,5 microgrammi una volta al giorno) ha un effetto terapeutico paragonabile alla formulazione 18 microgrammi. Il tiotropio non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti con



IL FUTURO DELL'ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

meno di 18 anni, anche se sono già presenti una serie di studi che mostrano come il tiotropio sia efficace anche nell'adolescente, quindi in un prossimo futuro questo farmaco probabilmente sarà esteso all'utilizzo nella terapia a lungo termine nell'asma anche nel bambino.

Tra nuovi farmaci antiasmatici in sperimentazione per l'adulto ma che probabilmente in un prossimo futuro verranno utilizzati anche nel bambino con esiti buoni si possono annoverare il broncodilatatore anticolinergico umeclidinio e il broncodilatatore long-acting indacaterolo. L'indicazione dell'umeclidinio attualmente è quella di trattamento broncodilatatore di mantenimento per alleviare i sintomi in pazienti adulti con malattia polmonare cronica ostruttiva (BPCO) con una dose raccomandata di una inalazione una volta al giorno. Indacaterolo è un composto, a durata d'azione ultra duratura, con attività di tipo agonista selettivo sui recettori β_2 -adrenergici. La molecola è considerata la capostipite dei cosiddetti composti ultra-LABA. È stato approvato dall'European Medicines Agency e anche dall'analoga agenzia statunitense Food and Drug Administration. Indacaterolo (1 cps al giorno per inalazione) è indicato come terapia broncodilatatrice di mantenimento nell'ostruzione del flusso aereo in pazienti adulti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), anche se si può utilizzare anche in alcuni casi di asma. Esistono poi anche terapie di combinazione



IL FUTURO DELL'ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

efficaci con duplici/triplici associazioni di farmaci, anche in aggiunta a corticosteroidi.

Un altro farmaco di nuovo inserimento nelle linee guida GINA è il mepolizumab, biologico anti-IL-5. Le sue indicazioni all'utilizzo sono: adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni) con asma eosinofilico grave, valore di eosinofili circolanti superiori a 150 cell/ μ L e valore di eosinofili circolanti superiori a 300 cell/ μ L nell'ultimo anno. Mepolizumab è un farmaco solo per uso sottocutaneo, da utilizzare alla dose di 100 mg ogni 4 settimane.

Nella gestione dell'asma grave all'interno della fase 5 delle linee guida GINA, il benralizumab (monoclonale anti-IL 5) rappresenta un altro trattamento aggiuntivo per pazienti di età ≥ 12 anni con asma eosinofilico grave. Benralizumab è stato approvato negli Stati Uniti e sotto controllo normativo nell'UE, in Giappone e in molti altri paesi. Benralizumab sarà disponibile sotto forma di iniezione sottocutanea mediante siringa preriempita somministrata una volta ogni 4 settimane per le prime 3 dosi e successivamente ogni 8 settimane.

Ci sono altri farmaci biologici in via di sperimentazione per la terapia dell'asma, come il Dupilumab (anti-IL-4R α mAb), il Tralokinumab (anti-IL-13 mAb) e il Lebrikizumab (anti-IL-13 mAb).

Per quanto riguarda la dermatite atopica una recente review e meta-analisi ha dimostrato come dupilumab (fiale per somministrazione sottocutanea) 300 mg



IL FUTURO DELL'ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

ogni 2 settimane per 12-16 settimane ha determinato un miglioramento dello SCORAD in 4 studi dal 51 al 58% dei casi, quindi con un miglioramento clinico in più della metà dei casi.

ASPETTI ORGANIZZATIVI

Dal punto di vista organizzativo la medicina moderna si sta avviando in una direzione che di una maggiore attenzione alla qualità di vita del paziente, con minori tassi di ospedalizzazione e una maggior gestione sul territorio di pazienti cronici, da quelli con Alzheimer e Parkinson, a quelli con malattie respiratorie, renali o cardiocircolatorie, ovvero un esercito di milioni di persone, soprattutto anziani. A coordinare l'equipe incaricata di gestirli, vi deve essere un medico di famiglia formato in modo specifico: lo prevede il primo Piano Nazionale delle Cronicità messo a punto dal Ministero della Salute. Anche le patologie in campo allergologico rientreranno in questo modello con, in età pediatrica, un ruolo complementare del pediatra di famiglia e del pediatra allergologo, con una competenza relativa dipendente dalla frequenza epidemiologica delle patologie stesse, elemento che fornisce una certa impostazione su quali sono i compiti delle varie figure professionali. Laddove la frequenza di patologia è molto alta, come rinite o asma bronchiale, il ruolo del pediatra di famiglia deve essere massimo, viceversa in settori di nicchia come possono essere ipersensibilità a farmaci o



IL FUTURO DELL'ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

imenotteri o vaccini il ruolo del pediatra di famiglia deve essere minore ed orientato all'invio del paziente dal pediatra specialista. (Fig. 2)

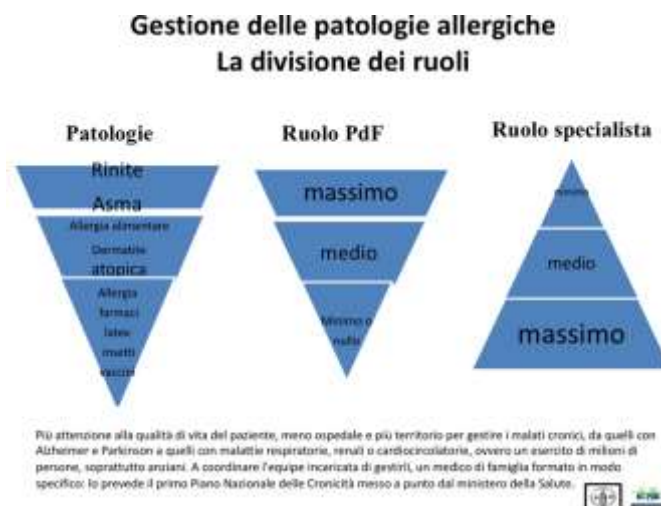


Fig. 2

Un modello organizzativo vincente deve prevedere un'attività assistenziale in rete e specifici percorsi condivisi diagnostico-terapeutici con l'invio mirato dei pazienti da parte del pediatra di famiglia presso il reparto di pediatria con competenze specialistiche, il quale dovrà re-inviare indietro il paziente al pediatra di famiglia con un piano assistenziale secondo linee guida concordate e condivise o inviarlo a centri pediatrici specialistici di livello superiore (centri di numero minore e con frequenza dipendente dalla regione di localizzazione degli stessi) o da specialisti



IL FUTURO DELL'ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

pediatriche d'organo per confronto professionale. In questo modo la gestione in rete rappresenta un valore aggiunto, al quale si unisce l'avere a disposizione tecnologie telematiche. La Rete Pediatrica Toscana mette in dotazione ai professionisti strumenti informatici online, comprensivi di Google Drive, Documenti e Hangouts, per facilitare questo tipo di gestione. Il gruppo di Firenze, in collaborazione con la direzione sanitaria, sta cercando di mettere a punto un modello, anche basato su queste tecnologie, per l'implementazione delle patologie allergologiche in rete.

La telemedicina è già dotata di fondamenti scientifici, definiti anche dal Ministero della Salute, e un campo di applicazione con risultati brillanti è quello della gestione dell'asma. Una recente review e meta-analisi dimostra l'assenza di un'evidenza statisticamente significativa nel rilievo di uno score sintomatologico fra pazienti asmatici gestiti attraverso della telemedicina o in modo convenzionale. Oggi con la telemedicina si può quindi fare molto.

Esiste un'apparecchiatura computerizzata InTouch Lite Remote Presence Solution, essenzialmente un sistema di telemedicina basato su un software che permette all'operatore sanitario di vedere e ascoltare un paziente in tempo reale, di eseguire una panoramica e zoomare una telecamera grandangolare in modo che il paziente possa essere monitorato. Il software consente inoltre agli operatori sanitari di attivare uno stetoscopio digitale situato sul device per l'ascolto di suoni cardiaci e polmonari e di attivare un segnale video collegato a un otoscopio digitale per



IL FUTURO DELL'ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

l'esame obiettivo nasale e auricolare, o una fotocamera ad alta risoluzione che può essere usata per esaminare la gola e la cute del paziente. L'operatore sanitario può inoltre effettuare delle fotografie di interesse del paziente, acquisendo le immagini da una qualsiasi delle telecamere associate.

Oltre al computer è possibile utilizzare smartphone, al giorno d'oggi già molto utili per i calendari pollinici, con applicazioni come Allergy Monitor creata dal Dr. Tripodi, in grado di correlare i sintomi con il calendario pollini, che è d'ausilio all'individuazione dell'allergene che può essere/non essere utilizzato per immunoterapia in base alla sua correlazione/mancata correlazione con il quadro clinico lamentato.

Negli Stati Uniti è disponibile un App per utilizzare iPhone come otoscopio. E' disponibile anche un App e un accessorio da utilizzare con iPhone per eseguire spirometrie (come Air-Smart Spirometer), che possono anche essere inviate al medico di riferimento con cui si può comunicare. Le spirometrie effettuate con questa apparecchiatura forniscono delle misurazioni perfettamente corrispondenti a quelle di uno spirometro di ambulatorio, purchè il soggetto abbia effettuato un training adeguato.

La gestione del paziente con patologie croniche va rivista sulla base di questi strumenti.



IL FUTURO DELL'ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

ASPETTI FORMATIVI

Per quanto riguarda la formazione, la simulazione in situ nasce per eventi ad alto rischio e bassa frequenza che richiedono una specifica formazione della squadra che porti ad una elevata affidabilità e a una minimizzazione delle probabilità di errore; in caso di patologie più rare è infatti più probabile non effettuare tutte le manovre gestionali corrette. Questo tipo di formazione non fa altro che riprodurre quelle che possono essere le urgenze potenzialmente afferenti in un pronto soccorso, come per esempio uno shock anafilattico. La formazione tradizionale prevede un approccio clinico “see one, do one, teach one”, portando ciò ad esperienze scarse, non controllate, con un debriefing (valutazione finale del processo) raro, non strutturato, con l'errore come elemento di danno per il paziente e non etico per il medico. Un altro concetto di formazione, quello della simulazione ad alta fedeltà, prevede l'approccio “see one, simulate many, do on competently, teach everyone”, portando ciò a molte esperienze, ripetute e controllate, con un debriefing (valutazione finale del processo) frequente, strutturato, con l'errore come occasione di apprendimento e rinforzo, in quanto viene ricordato e corretto molto meglio se vissuto in fase di simulazione rispetto ad un apprendimento teorico. I singoli operatori vengono monitorati, si nota come agiscono individualmente ed in team, per correggere i vari errori. La simulazione permette di esercitare le competenze individuali e quelle di squadre per una didattica



IL FUTURO DELL'ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

d'insieme. Questo tipo di formazione può essere calato nel campo dell'emergenza pediatrica. Un recente lavoro del gruppo di Firenze a proposito dell'utilizzo della simulazione in situ nella gestione dell'anafilassi fra gli operatori del pronto soccorso pediatrico ha dimostrato una differenza statisticamente significativa nella somministrazione di adrenalina in caso di anafilassi fra i periodi pre e post simulazione, con una maggiore somministrazione nel secondo periodo. Questo dimostra quanto questo tipo di formazione vada valorizzata e implementata.

Sostanziali modifiche potranno essere poi determinate dall'applicazione dell'intelligenza artificiale in medicina, definita questa come una disciplina appartenente all'informatica che studia i fondamenti teorici, le metodologie e le tecniche che consentono la progettazione di sistemi hardware e software capaci di fornire all'elaboratore elettronico prestazioni che, a un osservatore comune, sembrerebbero essere di pertinenza esclusiva dell'intelligenza umana. Anche JACI ha recentemente dedicato un articolo a queste tematiche e machine learning.

In ambito medico altre modificazioni potranno essere apportate dall'applicazione delle scienze omiche come l'epigenomica, la genomica, la trascrittomica, la proteomica, la metabolomica, la microbiomica e l'esposomica. In questi campi ad oggi sappiamo che varianti genetiche comuni sono associate ad allergia alimentare e ad altre malattie atopiche, che la metilazione di FOXP3 nelle cellule T regolatorie è direttamente collegata alla sensibilizzazione o tolleranza ad



IL FUTURO DELL'ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

arachide, che il peptide bovino-S1-caseina, che si trova nel latte materno, causa sensibilizzazione al latte vaccino nei neonati allattati al seno, che le impronte ottenute dagli studi di metabolomica potrebbero condurre all'identificazione di biomarcatori diagnostici più specifici e sensibili, che l'analisi del microbioma di campioni fecali indica una differenza fra pazienti sensibilizzati e non, che le esposizioni ambientali, incluso lo stile di vita, possono alterare l'epigenoma.

Il futuro dell'allergologia è già iniziato.

BIBLIOGRAFIA

- Justo X, Díaz I, Gil JJ, Gastaminza G. Prick test: evolution towards automated reading. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2016;71(8):1095-1102. doi:10.1111/all.12921.
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention.; 2018. doi:10.1183/09031936.00138707.
- Barni S, Mori F, Giovannini M, de Luca M, Novembre E. In situ simulation in the management of anaphylaxis in a pediatric emergency department. *Intern Emerg Med.* 2018. doi:10.1007/s11739-018-1891-1.



ALBUM FOTOGRAFICO



ATTI CONVEGNO REGIONALE SIAIP TRENINO ALTO ADIGE-SÜDTIROL 2018 “INCONTRI E CONTROVERSIE IN IMMUNO-ALLERGOLOGIA PEDIATRICA” COMANO. A CURA DI MATTIA GIOVANNINI, LUCA PECORARO, RICCARDO CASTAGNOLI, CARLA MASTRORILLI.



ALBUM FOTOGRAFICO

102



ATTI CONVEGNO REGIONALE SIAIP TRENTO ALTO ADIGE-SÜDTIROL 2018 “INCONTRI E CONTROVERSIE IN IMMUNO-ALLERGOLOGIA PEDIATRICA” COMANO. A CURA DI MATTIA GIOVANNINI, LUCA PECORARO, RICCARDO CASTAGNOLI, CARLA MASTRORILLI.



ALBUM FOTOGRAFICO

103



ATTI CONVEGNO REGIONALE SIAIP TRENINO ALTO ADIGE-SÜDTIROL 2018 “INCONTRI E CONTROVERSIE IN IMMUNO-ALLERGOLOGIA PEDIATRICA” COMANO. A CURA DI MATTIA GIOVANNINI, LUCA PECORARO, RICCARDO CASTAGNOLI, CARLA MASTRORILLI.



ALBUM FOTOGRAFICO

104



ATTI CONVEGNO REGIONALE SIAIP TRENINO ALTO ADIGE-SÜDTIROL 2018 “INCONTRI E CONTROVERSIE IN IMMUNO-ALLERGOLOGIA PEDIATRICA” COMANO. A CURA DI MATTIA GIOVANNINI, LUCA PECORARO, RICCARDO CASTAGNOLI, CARLA MASTRORILLI.



ALBUM FOTOGRAFICO



ATTI CONVEGNO REGIONALE SIAIP TRENINO ALTO ADIGE-SÜDTIROL 2018 “INCONTRI E CONTROVERSIE IN IMMUNO-ALLERGOLOGIA PEDIATRICA” COMANO. A CURA DI MATTIA GIOVANNINI, LUCA PECORARO, RICCARDO CASTAGNOLI, CARLA MASTRORILLI.



ALBUM FOTOGRAFICO





RINGRAZIAMENTI

Grazie ai senior SIAIP per i loro preziosi insegnamenti.

Grazie ai Junior Member SIAIP per la loro curiosità scientifica.

Grazie al dr Baldo per l'organizzazione di questo Congresso e per il suo costante supporto verso le iniziative dei giovani.

