

RIAP



Organo Ufficiale della Società Italiana
di Allergologia e Immunologia Pediatrica

In questo numero:

editoriale

allergologia

**Perché e come esprimere
il Consenso Informato in Allergologia Pediatrica**

pneumologia

Asma grave in età pediatrica

dermatologia

**La funzione di barriera della cute
e i suoi difetti nella dermatite atopica**

allergologia

Le prove allergologiche: Skin Prick Test

letto e commentato

**Is 30 minutes between doses
long enough in oral food challenges?**

uno 2015 ■ anno XXIX

www.riaponline.it

PACINI
EDITORE
MEDICINA



Organo Ufficiale della Società Italiana
di Allergologia e Immunologia Pediatrica

RIAP

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico

Giampaolo Ricci

Co-Direttore Editoriale e Scientifico

Salvatore Barberi

Comitato di Redazione

Raffaele Badolato, Ahmad Kantar,
Massimo Landi, Alberto Martelli,
Diego Peroni, Caterina Rizzo

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente

Roberto Bernardini

Vice Presidente

Michele Miraglia del Giudice

Tesoriera

Giovanni Battista Pajno

Consiglieri

Giuseppe Baviera, Mauro Calvani,
Gian Luigi Marseglia, Annarosa Soresina

Segretario

Salvatore Barberi

Revisori dei conti

Luigi Calzone, Nunzia Maiello

Edizione

Pacini Editore S.p.A.

Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa

Tel. 050 31 30 11 • Fax 050 31 30 300

info@pacinieditore.it • www.pacinimedica.it

Marketing Dpt Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli

Medical Project - Marketing Director

Tel. 050 31 30 255 • atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini

Sales Manager

Tel. 050 31 30 218 • fpoponcini@pacinieditore.it

Manuela Mori

Advertising Manager

Tel. 050 31 30 217 • mmori@pacinieditore.it

Redazione

Lisa Andreazzi

Tel. 050 31 30 285 • landreazzi@pacinieditore.it

Segreteria scientifica

Tel. 050 31 30 223 • redazione.riap@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono

Tel. 050 31 30 231 • marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

uno 2015 ■ anno XXIX

www.riaponline.it

PACINI
EDITORE
MEDICINA

editoriale

Giampaolo Ricci, Salvatore Barberi 1

allergologia

Perché e come esprimere il Consenso Informato in Allergologia Pediatrica

Giampaolo Ricci, Irene Berti, Francesco Macrì, Andrea Minarini, Umberto Pelosi e Direttivo SIAIP 2014 2

pneumologia

Asma grave in età pediatrica

Gian Luigi Marseglia, Roberto Bernardini, Sara Bozzetto, Renato Cutrera, Fabio Cardinale, Marzia Duse, Alberto Flores d'Arcais, Thomas Foidadelli, Amelia Licari, Enrico Lombardi, Michele Miraglia del Giudice, Giovanni Pajno, Guido Pellegrini, Eugenio Baraldi 13

dermatologia

La funzione di barriera della cute e i suoi difetti nella dermatite atopica

Federica De Marchi, Laura Colavita, Pasquale Comberiatì, Diego Peroni 27

allergologia

Le prove allergologiche: Skin Prick Test

Stefania Arasi, Giovanni Battista Pajno, Elisabetta Calamelli, Ahmad Kantar 36

letto e commentato

da: Amelia Licari

Is 30 minutes between doses long enough in oral food challenges?

M.E. Pettersson, B.M. Flokstra-de Blok, S. van der Heide, J. Kukler, A.E. Dubois 38

Nuove norme editoriali 41

Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro. L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni. Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633. Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, segreteria@aidro.org, <http://www.aidro.org>. I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore S.p.A. - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa.

Aut. Trib. di Pisa n. 14/86 dell'11/11/86

Finito di stampare nel mese di marzo 2015 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa





Cari amici,

con questo primo numero del 2015 inizia un percorso nuovo: come già annunciato la RIAP avrà un proprio sito INTERNET a disposizione www.riaponline.it. In accordo con il Consiglio Direttivo della Società abbiamo deciso di inviare ai soci SIAIP la rivista sia in formato cartaceo che digitale, e di mettere a disposizione di tutti gli altri Colleghi Pediatri la Rivista on line e in formato digitale tramite una E-newsletter. Non si è trattato di una decisione presa su base esclusivamente economica; riteniamo infatti che la disponibilità di un link con la rete aumenterà la visibilità della rivista e rappresenterà un'opportunità per tutti coloro che desiderino fruire dei contenuti in qualsiasi momento.

In questo numero è presentato il frutto del Gruppo di Lavoro sul Consenso Informato. Non si tratta di una linea guida, ma di utili suggerimenti che possono essere adottati nella pratica quotidiana. A tal fine, solo nella versione on line, troverete i moduli del Consenso Informato per le indagini diagnostiche in allergologia pediatrica, scaricabili autonomamente. Informare correttamente il paziente è infatti un aspetto estremamente importante in una realtà in cui le decisioni cliniche e terapeutiche debbono essere condivise, anche al fine di ridurre le controversie legali.

Altro argomento presente in questo numero è l'asma grave, una condizione abbastanza rara in pediatria, ma di grande complessità diagnostico-terapeutica. Alla stesura dell'articolo hanno contribuito i maggiori esperti italiani di allergologia e pneumologia pediatrica commentando, con argomentazioni precise, la terapia delle forme gravi partendo dalle nuove linee guida GINA (Global INiziative for Asthma) e adattandole al nostro contesto. Come sostengono gli Autori "... l'approccio al paziente pediatrico con asma grave è basato sulla ottimizzazione delle terapie disponibili ...". Abbiamo infatti nuove armi a disposizione, come i farmaci biologici, ma dobbiamo usarli solo seguendo indicazioni cliniche precise: la ricerca di altre diagnosi differenziali che possano mimare o sostenere l'asma è un requisito determinante per la diagnosi di asma grave.

Si segnala anche la novità della scheda sugli Skin Prick Test per le informazioni ai pazienti. È la prima di una serie di schede che si potranno stampare e offrire ai pazienti del proprio ambulatorio per aumentare la loro conoscenza sull'allergologia pediatrica.

Nel supplemento troverete un lavoro di particolare interesse: è la pubblicazione curata da Fabio Cardinale e da Marcello Bergamini insieme con tutti i membri della Commissione Immunologia su: *Gli immunomodulanti nella prevenzione delle infezioni respiratorie del bambino: un approccio EBM*.

Gli Autori hanno cercato di mettere in evidenza, utilizzando i criteri di una medicina EBM, i punti più consolidati di questa terapia all'interno di un panorama variegato, talora oscuro, che oscilla fra medicina scientifica, omeopatia e fitoterapia.

Arrivederci al prossimo numero ...

Giampaolo e Salvatore



Perché e come esprimere il Consenso Informato in Allergologia Pediatrica

Giampaolo Ricci¹
Irene Berti²
Francesco Macri³
Andrea Minarini⁴
Umberto Pelosi⁵
e Direttivo SIAIP 2014

¹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna; ²UCO Pediatria, IRCCS Burlo Garofalo, Trieste; ³ Fisiopatologia Respiratoria Dipartimento di Pediatria, Policlinico Universitario Umberto I, Roma; ⁴ UOC Medicina Legale AUSL, Città di Bologna; ⁵ UOC Pediatria, Carbonia-Iglesias

Parole chiave

**Consenso informato,
allergologia, pediatria,
test diagnostici**

Premessa

La responsabilità medica viene inquadrata come una responsabilità contrattuale, e spetta al medico la prova di assenza di colpa (Cass. Civ. sez. III, n. 3520/2008). Mentre invece l'ente ospedaliero, gestore di un servizio pubblico sanitario, risponde a titolo contrattuale per i danni subiti da un privato a causa della non diligente esecuzione della prestazione medica da parte di un dipendente (Cass. Civ. sez. III, n. 4400/2004).

Il creditore della prestazione sanitaria vanta non solo il diritto a che l'attività reclamata venga assolta con diligenza, perizia, prudenza, ma anche ad essere preventivamente informato circa la natura e caratteristiche del trattamento prospettato, possibili alternative, eventuali rischi, conseguenze e loro incidenza sulla qualità della vita, in modo da potere prestare un consenso consapevole.

Il dovere di informazione che grava sul sanitario è funzionale al consapevole esercizio, da parte del paziente, del diritto, che la stessa Carta Costituzionale, agli art. 13 e 32 comma 2, a lui solo attribuisce (salvi i casi di trattamenti sanitari obbligatori per legge o di stato di necessità), alla scelta di sottoporsi o meno all'intervento terapeutico (Cassa. Civile, sez. III, n. 9705/1997).

Perciò, il consenso del paziente è stato inquadrato come elemento essenziale del contratto d'opera professionale destinato a regolare i rapporti tra medico e paziente. L'obbligo di informazione del medico rileva quindi come dovere accessorio e autonomo rispetto alla prestazione sanitaria in senso proprio, e come fonte di specifica responsabilità in caso di inosservanza.

La formazione di un valido consenso presuppone una informazione che deve essere specifica.

Il dovere di informazione deve concernere la portata e le modalità dell'intervento, le inevitabili difficoltà, le possibilità e probabilità dei risultati e degli effetti conseguibili e gli eventuali rischi, sì da porre il paziente in condizioni di decidere sull'opportunità di procedervi oppure no in base ai vantaggi e rischi. Inoltre, l'obbligo di informazione deve avere come oggetto i rischi specifici rispetto a determinate scelte alternative. Sulla base della decisione delle Sezioni Unite della Cassazione (sentenza n. 13533 del 30 ottobre 2001), spetta al sanitario l'onere di provare di avere assolto allo stesso incumbente.

Infine in merito al consenso informato, la Corte di Cassazione con sentenza n. 14638 del 30 luglio 2004 ha affermato che oggetto del risarcimento non può essere in sé l'inadempimento del consenso informato, bensì il danno consequenziale, secondo i principi di cui all'art. 1223 c.c..

Avv. Claudia Marley Citi
Foro di Pisa

Corrispondenza

Giampaolo Ricci
Dipartimento di Scienze Mediche
e Chirurgiche
Università di Bologna
E-mail: giampaolo.ricci@unibo.it

1. Cenni di diritto Medico-Legale

In base alle previsioni del Codice Civile la potestà sui figli è esercitata di comune accordo da entrambi i genitori (art. 316, comma 2, c.c.) o da un solo genitore se l'altro genitore è morto o decaduto o sospeso dalla potestà. Nei casi di comuni trattamenti medici (visite, medicazioni, ecc.) è sufficiente il consenso di uno solo dei genitori in applicazione del principio generale che gli atti di ordinaria amministrazione possono essere compiuti disgiuntamente da ciascun genitore (art. 320 c.c.). In questi casi il consenso comune è considerato implicito.

Codice Civile - Art. 155

(Provvedimenti riguardo ai figli)

Anche in caso di separazione personale dei genitori, il figlio minore ha il diritto di mantenere un rapporto equilibrato e continuativo con ciascuno di essi, di ricevere cura, educazione e istruzione da entrambi e di conservare rapporti significativi con gli ascendenti e con i parenti di ciascun ramo genitoriale.

Per realizzare la finalità indicata dal primo comma, il giudice che pronuncia la separazione personale dei coniugi adotta i provvedimenti relativi alla prole con esclusivo riferimento all'interesse morale e materiale di essa.

Valuta prioritariamente la possibilità che i figli minori restino affidati a entrambi i genitori oppure stabilisce a quale di essi i figli sono affidati, determina i tempi e le modalità della loro presenza presso ciascun genitore, fissando altresì la misura e il modo con cui ciascuno di essi deve contribuire al mantenimento, alla cura, all'istruzione e all'educazione dei figli. Prende atto, se non contrari all'interesse dei figli, degli accordi intervenuti tra i genitori. Adotta ogni altro provvedimento relativo alla prole.

La potestà genitoriale è esercitata da entrambi i genitori. Le decisioni di maggiore interesse per i figli relative all'istruzione, all'educazione e alla salute sono assunte di comune accordo tenendo conto delle capacità, dell'inclinazione naturale e delle aspirazioni dei figli. In caso di disaccordo la decisione è rimessa al giudice. Limitatamente alle decisioni su questioni di ordinaria amministrazione, il giudice può stabilire che i genitori esercitino la potestà separatamente. Salvo accordi diversi liberamente sottoscritti dalle parti, ciascuno dei genitori provvede al mantenimento dei figli in misura proporzionale al proprio reddito; ... omissis.

Codice Civile - Art. 316

(Esercizio della potestà dei genitori)

Il figlio è soggetto alla potestà dei genitori sino all'età maggiore o alla emancipazione (artt. 2 e 390).

La potestà è esercitata di comune accordo da entrambi i genitori (artt. 155, 317, 327 e 343). In caso di contrasto su questioni di particolare importanza ciascuno dei genitori può ricorrere senza formalità al giudice indicando i provvedimenti che ritiene più idonei. Se sussiste un incombente pericolo di grave pregiudizio per il figlio, il padre può adottare i provvedimenti urgenti e indifferibili (art. 322). Il giudice, sentiti i genitori e il figlio, se maggiore degli anni quattordici, suggerisce le determinazioni che ritiene più utili nell'interesse del figlio e dell'unità familiare. Se il contrasto permane il giudice attribuisce il potere di decisione a quello dei genitori che, nel singolo caso, ritiene il più idoneo a curare l'interesse del figlio.

Codice Civile - Art. 317

(Impedimento di uno dei genitori)

Nel caso di lontananza, di incapacità o di altro impedimento che renda impossibile ad uno dei genitori l'esercizio della potestà, questa è esercitata in modo esclusivo dall'altro. La potestà comune dei genitori non cessa quando, a seguito di separazione, di scioglimento, di annullamento o di cessazione degli effetti civili del matrimonio, i figli sono affidati ad uno di essi. L'esercizio della potestà è regolato, in tali casi, secondo quanto disposto nell'art. 155.

2. L'acquisizione del consenso informato

In ambito medico è ormai imprescindibile delineare dei mezzi e delle modalità per la definizione e la verifica del processo di acquisizione del consenso informato del/la paziente da parte del professionista. Tali modalità operative sono utili alla corretta gestione del processo di acquisizione del consenso informato, con le seguenti finalità:

- salvaguardare e tutelare il diritto all'autodeterminazione del/la paziente, garantendo un'informazione eticamente, deontologicamente e giuridicamente corretta riguardo all'atto sanitario proposto, in modo che la persona interessata possa esprimere liberamente e consapevolmente la propria scelta in merito alle opzioni diagnostico/terapeutiche possibili;

- fornire, nei casi di contenzioso, adeguata tutela ai professionisti della salute e all’Azienda Sanitaria o al singolo professionista rispetto all’ottemperanza dell’obbligo informativo nei confronti del/la paziente e alla corretta e documentata acquisizione del consenso al trattamento sanitario. A tale scopo, l’espressione del consenso informato è da acquisire sempre in forma scritta, fatta eccezione esclusivamente per gli atti sanitari routinari e solo minimamente invasivi (es. prelievo ematico), che comunque non esimono dall’obbligo informativo.

3. Termini e definizioni

Processo informativo: è il processo comunicativo attraverso il quale il medico (e in generale ogni operatore sanitario, limitatamente agli atti di sua specifica competenza), fornisce al/la paziente notizie sulla diagnosi, sulla prognosi, sulle alternative terapeutiche e sulle verosimili conseguenze del trattamento (nonché dell’eventuale mancata terapia o atto sanitario in caso di rifiuto delle cure), al fine di promuoverne una scelta pienamente autonoma e consapevole.

Consenso Informato (CI): l’esercizio del diritto del/la paziente all’autodeterminazione rispetto alle scelte diagnostico/terapeutiche proposte. La scelta viene effettuata al termine del processo informativo.

Modulo: documento pre-stampato che una volta compilato e firmato costituisce evidenza della volontà espressa dal/la paziente rispetto alla procedura medica proposta e deve essere allegato alla documentazione sanitaria.

4. Responsabilità dell’acquisizione del consenso informato

Il dovere di raccogliere il consenso/dissenso al trattamento sanitario compete al professionista che eroga l’attività diagnostica e/o terapeutica: è pertanto raccomandabile che l’acquisizione del CI venga assunta da chi effettua la prestazione. Se le informazioni sono fornite (ovvero il CI sia acquisito) da professionista diverso da quello che esegue la prestazione, quest’ultimo deve verificare che il paziente abbia sufficientemente compreso le informazioni ricevute in precedenza.

Di quanto sopra deve restare traccia nella documentazione clinica anche attraverso apposite annotazioni, oltre alla compilazione dell’apposito modulo di consenso.

5. Il consenso in allergologia pediatrica

Alla luce delle considerazioni generali suddette, vediamo come è possibile applicare questi precetti nel settore dell’allergologia pediatrica garantendo al paziente una informativa esaustiva ma cercando di evitare una eccessiva burocratizzazione del percorso per effettuare le diverse indagini. Sotto questo aspetto il quesito più difficile da rispondere è quello di definire quando è opportuno avere un modello scritto per il CI o quando è sufficiente limitarsi ad un consenso orale. Non esistono in letteratura sia scientifica che medico-legale precise indicazioni in tal senso anche perché il numero di procedure diagnostiche è numeroso e la possibile pericolosità di un test può dipendere anche dalle condizioni di base del soggetto (ad esempio è più probabile avere una reazione indesiderata importante quando si effettuano test in vivo in un paziente che in precedenza ha avuto una reazione anafilattica rispetto al paziente che ha presentato una rinite allergica).

L’obiettivo che la legge impone è quello di dare una informazione chiara, esaustiva ma non indica le modalità su come attuarla; sicuramente quanto più una indagine presenta rischi, tanto più questo precetto deve essere seguito corredando l’informazione orale con pieghevoli o moduli scritti che possano essere letti e discussi. Bisogna considerare infine che si tratta di indagini che non hanno di per sé necessità di urgenza e per cui si ha il tempo di informare adeguatamente il paziente/genitore.

Il concetto di rischio legato al tipo di indagini allergologiche (atti sanitari routinari e solo minimamente invasivi) è quello che ha guidato la scelta nell’indicare quando può essere sufficiente un consenso orale e quando è invece opportuno un consenso su modello scritto; ovviamente questa scelta che non è vincolante ma può servire ad orientare il pediatra allergologo nella sua pratica quotidiana. Si sottolinea inoltre che la scelta di lasciare un consenso orale per i test cutanei di routine

è stata supportata da proposte simili delle linee guida australiane ¹ e inglesi ². Tuttavia non è escluso che in talune situazioni possa essere opportuno richiedere un consenso scritto anche nei casi in cui nel presente articolo non è suggerito, come pure ci possono essere condizioni in cui non si ritenga opportuno un consenso scritto anche dove sia stato ipotizzato nel presente articolo.

Si ribadisce che l'obiettivo del legislatore è quello di garantire al paziente/genitore tutte le informazioni opportune affinché conosca il significato di un test, le modalità di esecuzione, quali sono i vantaggi che il test ci produce, quali sono i rischi o le complicanze ad esso collegate ed infine se ci sono alternative possibili. La letteratura scientifica fornisce numerosi dati in tal senso, dati che a volte devono essere tradotti in un linguaggio comune per essere meglio compresi; è però altrettanto importante dare informazioni anche sulla esperienza personale del centro o del singolo professionista.

Un altro aspetto da sottolineare è legato alle modalità di richiesta del test: se il test viene richiesto dal pediatra di famiglia o da altro medico è probabile che qualche indicazione sul test sia già avvenuta facilitando il compito dello specialista; questa condizione può costituire un vantaggio ma non deve essere data per scontata.

Di seguito verranno indicate le principali procedure allergologiche con sintetiche informazioni che possono essere fornite al paziente; i diversi moduli per il CI scritto sono disponibili on line (www.riaponline.it).

6. Test cutanei per inalanti e alimenti

I test cutanei di routine sono gli skin prick test (SPT) che rappresentano le indagini di primo livello in campo allergologico per l'elevata sensibilità e specificità, per il basso costo e la poca o nulla invasività. Una variante, effettuata con alimenti freschi e non con l'estratto del commercio, è il prick to prick. Lo SPT fornisce informazioni sulla presenza di IgE specifiche nei confronti di proteine e peptidi allergenici; viene eseguito mediante l'introduzione nell'epidermide (e derma superficiale non vascolare) di piccole quantità di allergene che venendo a contatto con le IgE specifiche eventualmente presenti sui mastociti cutanei provoca il rilascio di ista-

mina e altri mediatori, determinando la formazione di un pomfo dopo circa 10-15 minuti.

Le indicazioni per effettuare gli SPT sono prevalentemente le patologie allergiche respiratorie (rino-congiuntivite allergica, asma) e alimentari (con quadri variabili come gravità dalla sindrome orale allergica fino all'anafilassi compreso orticaria acuta e dermatite atopica. La scelta degli allergeni da testare è determinata da una attenta anamnesi e varierà in relazione ai quadri clinici considerati.

Gli SPT devono essere effettuati sempre in un ambiente medico con pronta disponibilità di medici competenti per trattare le reazioni allergiche sistemiche e con attrezzature adeguate. Si raccomanda che i pazienti con asma o storia di anafilassi, risultati positivi, rimangano nel centro per almeno 20 minuti dopo il completamento del test (totale di 40 minuti).

Gli SPT sono una procedura molto sicura, che arreca minimo disagio. Raramente, possono verificarsi eventi avversi; questi possono essere classificati in allergici (relativi al test) e non allergici (mal di testa, sensazione di svenimento, sincope vasovagale). Una reazione locale ampia e prolungata non è rara, una reazione ritardata locale non è molto comune (osservata più comunemente con test intradermico). Raramente questo può causare disagio, ma di solito non dura più di 36 ore.

Sono segnalate reazioni sistemiche da SPT, comprese le manifestazioni tipiche di anafilassi, quali orticaria generalizzata, angioedema, broncospasmo e ipotensione. Queste reazioni sono generalmente lievi e rispondono al trattamento con misure standard. Ci sono sporadiche segnalazioni di casi di reazioni allergiche sistemiche in seguito ad un alto numero di SPT eseguiti contemporaneamente come riportato da Liccardi et al. in una review del 2006 ³. Una sola reazione fatale è stata riportata in un lavoro di Bernstein et al. ⁴ dove una giovane donna, affetta da asma e allergia alimentare, è stata sottoposta contemporaneamente a 90 test. Solo un case report in età pediatrica di anafilassi in seguito a SPT per inalanti ⁵.

In un sondaggio su 16.000 individui testati con otto allergeni di routine, la percentuale di reazioni avverse è stata 0,04%, ma la maggior parte di queste non erano di tipo allergico come lipotimia o malessere ⁶. In un'altra indagine, la percentuale di reazioni allergiche sistemiche era 0,033%, tutte verificatesi in asmatici ⁷. In età pediatrica le reazioni sistemiche più frequenti

sono avvenute in bambini piccoli con dermatite atopica testati per alimenti freschi o per lattice⁸. Un piccolo numero di decessi sono stati registrati in seguito a test cutanei intradermici⁴, test che per la diagnostica per inalanti o alimenti non sono più utilizzati. Raramente sono state segnalate reazioni sistemiche ritardate, in particolare nei pazienti asmatici che avevano test cutanei fortemente positivi. Alla luce dei dati della letteratura possono essere considerati fattori di rischio di reazione sistemica le seguenti condizioni¹:

1) bambini < 6 mesi di età con dermatite atopica diffusa, 2) storia precedente di anafilassi causata dall'allergene da testare, 3) test con gli alimenti freschi (prick to prick), 4) utilizzo di estratti non commerciali, 5) test con allergeni del lattice, 6) asma, soprattutto attiva o instabile.

In considerazione dei bassi livelli di rischio, nella maggior parte dei casi, è sufficiente un consenso orale¹². Può invece essere opportuno un consenso scritto quando ci si trovi alla presenza di una o più condizioni di rischio sopraelencato.

In questo capitolo possono rientrare anche gli atopy patch test: si tratta di test a lettura ritardata che vengono eseguiti con l'ausilio di cerotti applicati sulla schiena per valutare una possibile reazione tardiva in genere nei confronti di allergeni alimentari, ma anche di inalanti. Sono test che ancora non hanno un inquadramento preciso perché una standardizzazione non è ancora disponibile. Possono avere un significato quando si indagano reazioni allergiche alimentari tardive (non IgE mediate) che coinvolgono il tratto gastrointestinale. Sono state descritte reazioni locali di modesta entità, comunque mai fatali⁹.

7. Test allergologici per farmaci

Più articolati e complessi sono i test allergologici per farmaci per cui si consiglia un consenso informato scritto; le procedure prevedono per i farmaci come primo step l'esecuzione di test cutanei tramite skin prick test, intradermoreazione e patch test¹⁰⁻¹³ [versione on line, Modello 1]. In genere il prick test rappresenta il primo approccio, quando è negativo, viene integrato con l'intradermoreazione o con il patch test; le notizie anamnestiche (tipo di farmaco, distanza temporale fra l'ultima somministrazione e la comparsa di manifestazioni) possono indurre a passare direttamente all'ese-

cuzione dell'intradermoreazione o del patch test. Alla luce delle risposte ottenute, il percorso diagnostico può prevedere il test di provocazione con il farmaco. Un'ulteriore indicazione può essere quella di affrontare un percorso di desensibilizzazione, qualora non si trovi un'alternativa al farmaco cui si è allergici.

Le informazioni riguardanti il meccanismo fisiopatologico dell'intradermoreazione sono sovrapponibili a quelle riguardanti lo SPT, con l'unica differenza legata alla somministrazione che, in questo caso, avviene per iniezione intradermica. Un test quindi più invasivo e più doloroso. Il test viene eseguito con concentrazioni crescenti, seguendo le indicazioni delle linee guida internazionali per i rispettivi farmaci, per migliorare la specificità del test e ridurre le risposte falsamente positive. Il patch test viene eseguito quando la storia del paziente suggerisce una reazione tardiva al farmaco e consiste nell'applicazione di cerotti contenenti i farmaci da testare, opportunamente diluiti e preparati. Tali cerotti vanno mantenuti in sede per 48 ore e successivamente viene valutata dal medico la reazione cutanea.

Tutti i test cutanei per farmaci vengono eseguiti in regime ambulatoriale/Day Hospital, e il paziente dovrà restare in osservazione per tutto il tempo necessario ad escludere reazioni immediate (sono in genere quelle più severe) in quanto questa procedura diagnostica può provocare, eccezionalmente, anche delle reazioni non limitate alla zona di applicazione, quali prurito, eritema. Solo in rari casi ci possono essere reazioni generalizzate (orticaria, angioedema, disturbi del respiro come rinite e asma) ed eventi eccezionali sono le manifestazioni più severe, di tipo anafilattico. A questa fase può seguire una prova in vivo con la somministrazione del farmaco stesso.

Viene definito test di scatenamento [versione on line, Modello 2] quello che serve a verificare se in effetti un farmaco sospettato di una reazione allergica è effettivamente responsabile di tale reazione, test di tolleranza quello che si effettua con un farmaco alternativo a quello che si presume che in base alla storia, abbia provocato la precedente reazione^{14 15}. Queste prove vengono generalmente eseguite sotto diretta osservazione del medico con la somministrazione ad intervalli regolari di dosi crescenti del farmaco da testare, partendo da una quantità minima fino al raggiungimento della dose terapeutica. A volte si rende necessario, per verifica, la somministrazione di una sostanza inerte (placebo), dato da tener presente al momento

dell'espressione del consenso. Il percorso di desensibilizzazione si attua quando vi è la necessità di dover somministrare un farmaco verso cui si è dimostrata una allergia. Esistono protocolli specifici per la maggior parte dei farmaci cui fare riferimento. Queste indagini vengono eseguite in genere in regime di ricovero ordinario/Day Hospital, necessario per controllare le condizioni cliniche, per avere una verifica dei parametri vitali e la possibilità di un intervento adeguato a fronte di eventuali reazioni indesiderate. Tali reazioni sono rappresentate da prurito, orticaria, angioedema, eritema, poco frequente asma; evento eccezionale un quadro di shock anafilattico.

8. Test allergologici per veleno di imenotteri

Per l'allergia agli imenotteri, le indagini sono da effettuare solo di fronte a una reazione locale molto intensa o una reazione generalizzata¹⁶⁻¹⁸ [versione on line, Modello 3]; del resto il rischio di una reazione allergica importante, dopo una precedente puntura di imenottero con semplice reazione locale, è molto basso. Il veleno degli imenotteri (api, vespe, calabroni) contiene sostanze che, dopo la puntura, provocano in generale in tutti gli individui una reazione, nel punto di inoculazione, caratterizzata da arrossamento, gonfiore, prurito. Tale reazione, che va considerata normale, si esaurisce in poche ore. In alcuni soggetti la reazione locale può essere più intensa, il gonfiore interessa una zona più ampia, con dimensioni superiori ai 10 cm e con una durata superiore anche alle 24 ore. In questi casi si può sospettare la presenza di una sensibilizzazione allergica al veleno, tanto da non poter escludere che, in caso di una futura puntura, si possano avere reazioni ancora più gravi, a carico degli apparati cutanei, digerente, respiratorio, cardiovascolare e la comparsa di sintomi che vanno dalla semplice orticaria allo shock anafilattico, potenzialmente letale. La diagnosi dell'allergia al veleno di imenotteri si basa sull'esecuzione dei test cutanei (SPT e intradermoreazioni), che possono essere ulteriormente precisati dal dosaggio delle IgE specifiche nei confronti dei singoli insetti. In alcuni casi dubbi si può far ricorso alla determinazione delle IgE per allergeni molecolari. Una volta definita la condizione di allergia, sulla base del tipo

di reazione presentata a seguito della puntura e del rischio di reazioni future, si può prendere in considerazione la immunoterapia specifica (ITS)¹⁶⁻¹⁹. Diversi studi hanno dimostrato che l'immunoterapia specifica con veleni purificati è attualmente l'unica terapia in grado di ottenere la pressoché completa protezione in caso di punture future (95-98% dei casi trattati), che si protrae anche per diversi anni dopo la fine del trattamento, tanto da poter essere considerata come un vero salvavita¹⁸ [versione on line, Modello 4].

L'immunoterapia specifica consiste nella somministrazione sottocutanea di quantità crescenti di veleno, fino a raggiungere il dosaggio di protezione, che normalmente viene raggiunto in 12-15 settimane, seguendo gli schemi di somministrazione più utilizzati in regime ambulatoriale, in 3-7 giorni con schemi di somministrazione rapida in Day Hospital, con un periodo di osservazione di almeno 4-5 ore al giorno, in 1-2 giorni con schemi ultrarapidi, che possono però essere praticati solo in regime di ricovero ordinario. Gli indesiderati della ITS per veleno di imenotteri sono gli stessi di altri allergeni per inalanti cui si rimanda. Vista la complessità della fase diagnostica e della immunoterapia si ritiene opportuno un consenso informato scritto.

9. Test di funzionalità respiratoria

Diversi sono i test di funzionalità respiratoria che si possono effettuare in età pediatrica. La spirometria semplice e la spirometria con broncodilatazione sono i test più importanti e più diffusi per definire una condizione asmatica. Questi test sono effettuati routinariamente, anche presso gli ambulatori del pediatra di famiglia, e non presentano rischi di effetti indesiderati importanti. Opportuno prestare attenzione sull'uso del broncodilatatore solo in caso di alcune patologie non frequenti in pediatria come aritmie, ipertensione arteriosa, glaucoma, ipertiroidismo; può essere comunque opportuno segnalare che dopo l'inalazione di broncodilatatore alcuni soggetti possono manifestare tachicardia e tremori, come del resto è segnalato dalla scheda tecnica. Per i test spirometrici suddetti si ritiene che per il basso rischio del test sia sufficiente in genere un consenso orale.

Diverso è l'atteggiamento quando si deve proporre il test di provocazione con metacolina o il test da sforzo su tap-

peto ruotante, che possono essere considerati di secondo livello e per i quali si consiglia un consenso scritto.

Il test con metacolina [versione on line, Modello 5], non frequentemente utilizzato in pediatria, serve per evidenziare la presenza di una caratteristica funzionale, indicata come iperreattività bronchiale, che predispone a presentare sintomi respiratori (tosse, affanno, produzione di muco) in seguito all'esposizione a fattori di vario tipo (allergeni, smog, fumo di sigaretta, virus, attività fisica, ecc...), in misura notevolmente superiore a quanto succede in soggetti normali ²⁰.

La metacolina ha un'azione di tipo stimolante vagale e il suo effetto consiste nel produrre una contrazione della muscolatura liscia bronchiale come avviene durante un episodio di asma, ma lieve e transitorio, tanto da non essere normalmente avvertito dal paziente, ma rilevato grazie all'esecuzione delle prove spirometriche. La verifica della iperreattività bronchiale viene effettuata con la esecuzione di una spirometria basale e dopo la inalazione di dosi crescenti della sostanza, interrompendo il test nel caso di una riduzione apprezzabile dei parametri di funzionalità respiratoria e prima della insorgenza di sintomi; se condotto correttamente non comporta rischi di rilievo per il paziente. Nel caso di iperreattività bronchiale marcata, il paziente potrebbe presentare sintomi (tosse, affanno) in genere di lieve entità e comunque risolvibili spontaneamente o dopo somministrazione di un broncodilatatore per via inalatoria. Nel caso del test da sforzo su tappeto rotante [versione on line, Modello 6] lo stimolo è rappresentato dalla inalazione di aria che avviene durante la attività fisica (in tal caso la corsa) poiché in soggetti con iperreattività bronchiale, la inalazione di aria in condizioni di umidità e temperatura specifiche è in grado di stimolare la iperreattività bronchiale e provocare delle modificazioni a livello bronchiale che si traducono in tosse o affanno ²¹. Ciò può succedere spontaneamente durante le attività quotidiane (sport, attività fisica in genere, ridere, salire le scale...), ma la documentazione del fenomeno deve avvenire in condizioni standardizzate, e questo è il motivo per cui la corsa viene svolta ad una certa velocità, con una certa pendenza, in un ambiente con aria a temperatura e umidità verificate, come è possibile soltanto in laboratori specializzati. Il test è condotto in modo tale da non comportare nessun rischio per il paziente. La verifica della iperreattività bronchiale viene effettuata con la esecuzione di una spirometria prima e dopo il test, che ha una durata di pochi minuti. I sintomi presentati

dal paziente (tosse, affanno) sono in genere di lieve entità, spesso non avvertibili dal paziente e comunque risolvibili spontaneamente o dopo somministrazione di un broncodilatatore per via inalatoria. Il test viene interrotto in caso di sintomatologia che ne documenti la positività senza la necessità di completamento del test. Di rado si scatenano episodi asmatici rilevanti.

10. Test di provocazione orale con alimenti

Il test di provocazione orale (o challenge) [versione on line, Modello 7] è l'unico modo per individuare con certezza un'allergia alimentare; solo in caso di episodi (specie di anafilassi) dove sia evidente il nesso fra assunzione di cibo e manifestazione clinica, in presenza di IgE specifiche per l'alimento sospettato, non è necessario eseguire il test per confermare la diagnosi. Il challenge alimentare viene eseguito per confermare una sospetta diagnosi di allergia alimentare o per rivalutare a distanza di tempo se è ancora presente. Di fronte ad una storia clinica di sospetta allergia alimentare, prima di effettuare il challenge l'orientamento diagnostico può essere avvalorato mediante effettuazione di skin prick test e dosaggio delle IgE specifiche. Tali indagini possono orientare nella decisione sulla effettuazione del test, in particolare quando si vuole saggiare, in caso di allergia già dimostrata, l'avvenuta tolleranza.

Il challenge può essere condotto con tre diverse modalità: il challenge in aperto è utile per uno screening preliminare degli alimenti che sono considerati a basso sospetto. L'alimento da testare è dato nella sua forma abituale e il test è considerato accettabile in lattanti e bambini con sintomi obiettivi. Fra i possibili vantaggi di questo challenge ci sono la sua semplicità e il fatto che riproduce la naturale presentazione dell'alimento (forma, quantità, modo di presentazione).

Il challenge in aperto è più facile da compiere ma è ampiamente influenzabile sia da parte del medico che del paziente. Dipende soprattutto dall'età del bambino, dal tipo di personalità, dallo status psicologico, dal tipo di sintomi. Il challenge in cieco viene effettuato somministrando al paziente sia gli alimenti sospettati che degli alimenti che non determinano alcuna reazione allergica (placebo). Poiché il paziente deve ignora-

re se sta assumendo uno degli alimenti sospettati oppure un placebo, l'alimento deve essere ben mascherato (gusto, odore, colore, consistenza) ed è necessario disporre di un placebo adatto. Il challenge in cieco è indicato nei pazienti in cui si sospetti una componente psicologica. Fra i possibili vantaggi di questo challenge c'è una riduzione dell'impatto della componente psicologica in quanto né il bambino né i genitori sono al corrente del tipo di alimento somministrato in quel momento. Il challenge in doppio cieco, che rappresenta il gold standard, viene eseguito in genere solo in procedure sperimentali, per la sua complessità.

Gli effetti indesiderati del challenge possono essere di severità molto variabile con sintomi locali o sistemici. Si possono avere manifestazioni gastrointestinali (crampi, nausea, vomito, colica addominale, reflusso gastroesofageo, colite, proctite, enteropatia eosinofila), respiratorie (rinite asma), cutanee (orticaria, angioedema, dermatite atopica, rash cutanei da contatto), ma anche sistemiche compresa l'anafilassi.

Controindicazioni all'esecuzione del challenge alimentare sono: una recente reazione anafilattica; asma bronchiale non ben controllata; episodi febbrili intercorrenti; una dermatite atopica severa (es. SCORAD > 50 punti).

Vista l'importanza di questa indagine numerose linee guida e revisioni sistematiche internazionali sono state prodotte negli ultimi anni; alle ultime pubblicate si rimanda per un approfondimento dell'argomento ²²⁻²⁴.

11. Immunoterapia allergene specifica

Le opzioni di trattamento delle malattie allergiche respiratorie sono: allontanamento degli allergeni quando questo sia possibile (profilassi ambientale), terapia farmacologica, immunoterapia specifica. La ITS può essere effettuata sia per via sublinguale che per via sottocutanea. I presupposti fisiopatogenetici sono gli stessi. L'immunoterapia si propone di ridurre la reattività nei confronti dell'allergene al quale si è sensibile. I vantaggi clinici sono una riduzione delle manifestazioni cliniche, la prevenzione di nuove sensibilizzazioni e la prevenzione dell'insorgenza di asma nei soggetti con rinite allergica ²⁵.

L'immunoterapia può essere consigliata: nella rinite allergica e nell'asma non severa quando la storia cli-

nica di allergia correla con una documentata positività di SPT e delle IgE specifiche, quando la terapia farmacologica non appare in grado di controllare la sintomatologia o determina importanti e severi effetti collaterali, o nei pazienti con scarsa adesione alla terapia farmacologica.

L'ITS può essere effettuata attraverso 2 modalità: sublinguale e sottocutanea. Nella ITS sublinguale [versione on line, Modello 8] la prima dose viene somministrata da un medico mentre le dosi successive saranno somministrate a domicilio da un genitore che verrà informato accuratamente sulla possibilità di effetti collaterali.

Le reazioni avverse della sublinguale sono modeste in genere. Successivamente alla somministrazione si può osservare l'insorgenza di reazioni locali come prurito, gonfiore, irritazione, infiammazione, e bruciore/sensazione di formicolio della lingua, delle labbra e della mucosa orale anche con formazione di vesciolette e alterazione nella percezione dei sapori. Gli effetti collaterali locali generalmente si attenuano e scompaiono rapidamente dopo le prime dosi. Nel caso che essi persistano o siano particolarmente marcati si può considerare la riduzione delle dosi o della frequenza. Possono verificarsi, molto raramente, reazioni generalizzate.

A seguito della immunoterapia sottocutanea [versione on line, Modello 9] si può osservare l'insorgenza di reazioni avverse sia locali, generalmente limitate alla sede dell'inoculazione come prurito, arrossamento, dolore e rigonfiamento, che generalizzate compresa l'anafilassi. Le reazioni severe generalmente avvengono nei 30 minuti dopo l'iniezione; circa un quarto dei pazienti può presentare, a distanza di 2-24 ore dalla reazione sistemica, una seconda reazione, solitamente meno grave della precedente. Le reazioni gravi si osservano in meno del 1% dei pazienti che praticano l'immunoterapia. Sono state descritte anche reazioni fatali ⁴. Per ulteriori dettagli si rimanda alle linee guida e revisioni sistematiche della letteratura ²⁵⁻²⁸.

12. Desensibilizzazione orale per alimenti

L'allergia alimentare IgE mediata è una condizione ad insorgenza generalmente precoce (primo/i anno di vita) ed evoluzione spesso favorevole verso una

spontanea acquisizione della tolleranza nella grande maggioranza dei casi. Orientativamente il 70-80% dei bambini allergici agli alimenti più frequentemente responsabili di allergia nel nostro Paese (latte, uovo) raggiunge naturalmente la tolleranza intorno ai 3 anni ²⁹. Della restante parte una quota difficilmente misurabile guarisce spontaneamente di anno in anno, ma i bambini che, dopo i 6 anni mantengono livelli molto alti di IgE specifiche e dimostrano una spiccata reattività clinica, diminuiscono significativamente le loro probabilità di spontanea guarigione con il progredire dell'età ³⁰⁻³².

C'è infatti una minoranza di bambini che presenta reazioni particolarmente severe, a rischio di vita, per i quali l'unica opzione finora disponibile era rappresentata da una rigorosa dieta di esclusione dell'allergene in causa, associata alla disponibilità di farmaci salvavita (adrenalina autoiniezzabile), per poter far fronte in qualsiasi contesto, ad eventuali reazioni gravi da contatto accidentale ³³.

Questa strategia ha peraltro dei limiti documentati, rappresentati dal fatto che l'evitamento assoluto dell'allergene è difficile da mantenere per tempi lunghi e che l'adrenalina non sempre è disponibile o sufficiente al momento del bisogno ^{34 35}.

A questi bambini è rivolta la desensibilizzazione orale [versione on line, Modello 10], procedura proposta negli ultimi 15 anni che comincia ad avere una significativa evidenza in letteratura di efficacia e sicurezza ³⁶⁻⁴³. Analogamente a quanto documentato per l'allergia agli antibiotici, la desensibilizzazione si basa probabilmente in una prima fase su un meccanismo di "consumo" delle IgE specifiche, che evita l'innescarsi di reazioni catastrofiche a cascata e permette l'acquisizione di quantità progressivamente crescenti di alimento. In un secondo momento, nell'arco di mesi o di qualche anno, può subentrare un'attiva acquisizione della tolleranza, attraverso la soppressione dei cloni di cellule che producono gli anticorpi "sbagliati" e l'attivazione di meccanismi immunologici di tolleranza, sia cellulari che anticorpali.

Si tratta ad oggi di una pratica ancora sperimentale, ma i dati della letteratura e l'esperienza clinica dei gruppi italiani e internazionali che più se ne occupano, dimostrano che con questo approccio è possibile portare a dieta completamente libera il 50-60% dei bambini gravemente allergici e far tollerare quantità significative di alimento allergizzante (30% per il latte);

di conseguenza abbattere il rischio di reazioni severe da contatti accidentali con l'allergene ⁴⁴⁻⁴⁶.

Rimane un 15-20% circa di bambini che non riesce a progredire nel protocollo di desensibilizzazione, per persistenza di sintomi nonostante la gradualità della procedura ³⁷.

La desensibilizzazione nei casi severi e quando si utilizza un protocollo "rapido" viene svolta, almeno nella prima fase, in ambiente ospedaliero, per garantire le opportune misure di protezione del bambino allergico. Esiste infatti il rischio di provocare una reazione anafilattica, con conseguenze potenzialmente gravi.

Segue una fase a domicilio, caratterizzata dall'assunzione quotidiana di una dose dell'alimento per il tempo necessario all'acquisizione di una stabile tolleranza ^{37 44 45}. L'alimento deve essere somministrato in un momento della giornata in cui il bambino si trova in condizioni di sicurezza e con facile accesso ai farmaci eventualmente necessari al trattamento delle reazioni allergiche ⁴⁷.

In tutte le esperienze pubblicate la desensibilizzazione è gravata da un significativo numero di reazioni allergiche sia nella fase ospedaliera ⁴⁸ che in quella domiciliare ⁴⁹, di cui le più comuni sono orticaria localizzata o generalizzata (associata o meno ad angioedema), angioedema isolato, dolore faringeo, prurito alle labbra, dolori addominali, vomito, diarrea, broncospasmo, abbassamento di voce, laringospasmo, reazioni nella maggioranza dei casi di lieve entità e facilmente gestibili dai genitori seguendo le precise indicazioni terapeutiche fornite in forma scritta dai sanitari al momento della dimissione ⁵⁰. Gli eventi avversi hanno una tendenza a diminuire nel tempo, per frequenza ed intensità, ed è proprio la somministrazione di piccolissime quantità progressivamente crescenti che permette di far sì che queste reazioni siano sostanzialmente modeste e controllabili ⁵⁰. La possibilità di presentare reazioni allergiche anche in maniera non sempre prevedibile, rende opportuna una disponibilità telefonica del personale medico che ha in carico il paziente, preparato a fornire consigli per la gestione delle reazioni allergiche o per eventuali modifiche del protocollo.

Una volta raggiunta la tolleranza è comunque opportuno mantenere una frequente introduzione dell'alimento (latte, uovo o frumento), fino a completa negativizzazione delle IgE specifiche, processo che può richiedere anni. Fino a tale momento non è possibile garantire la

completa assenza di reazioni anche per dosi teoricamente tollerate, ad es. in condizioni di sforzo fisico intenso o di malattie virali intercorrenti. È poco frequente peraltro osservare reazioni gravi, che mettano in pericolo di vita il soggetto^{45 47 50}.

È una procedura ancora sperimentale, in cui le modalità di effettuazione variano molto a seconda del centro

che la effettua, sia sotto il profilo temporale che dei dosaggi di incremento. Si può intravedere il suo utilizzo soprattutto nei bambini con età superiore a 5-6 anni. Deve essere eseguita solo in centri in cui ci sia una adeguata struttura di riferimento ed essendo una procedura sperimentale il protocollo di gestione deve essere stato accettato dal Comitato Etico.

Bibliografia

- 1 ASCIA Skin Prick Test manual <http://www.allergy.org.au/health-professionals/papers/skin-prick-testing>.
- 2 Pediatric Skin Prick Testing http://www.bsaci.org/Guidelines/Skin_Prick_Testing.pdf
- 3 Liccardi G, D'Amato G, Canonica GW, et al. Systemic reactions from skin testing: literature review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:75-8.
- 4 Bernstein DI, Wanner M, Borish L, et al.; Immunotherapy Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1129-36.
- 5 Vanin E, Zanconato S, Baraldi E, et al. Anaphylactic reaction after skin-prick testing in an 8-year-old boy. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:227-8.
- 6 Turkeltaub PC, Gergen PJ. The risk of adverse reactions from percutaneous prick-puncture allergen skin testing, venipuncture, and body measurements: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey 1976-80 (NHANES II). *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:886-90.
- 7 Valyasevi MA, Maddox DE, Li JT. Systemic reactions to allergy skin tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:132-6.
- 8 Novembre E, Bernardini R, Bertini G, et al. Skin-prick-test-induced anaphylaxis. *Allergy* 1995;50:511-3.
- 9 Jesenak M, Banovcin P, Rennerova Z, et al. Side effects of food atopy patch tests. *Clin Pediatr (Phila)* 2008;47:602-3.
- 10 Kavadas FD, Kasprzak A, Torres MJ, et al.; ENDA; EAACI Interest Group on Drug Allergy. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactams antibiotics. *Allergy* 2003;58:961-72.
- 11 Torres MJ, Romano A, Mayorga C, et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001;56:850-6.
- 12 Atkinson AR. Antibiotic skin testing accompanied by provocative challenges in children is a useful clinical tool. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;14:22.
- 13 Dickson SD, Salazar KC. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013;45:131-42.
- 14 Caubet JC, Eigenmann PA. Managing possible antibiotic allergy in children. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:279-85.
- 15 Goldberg A, Confino-Cohen R. Skin testing and oral penicillin challenge in patients with a history of remote penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:37-43.
- 16 Pesek RD, Lockey RF. Management of insect sting hypersensitivity: an update. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:129-37.
- 17 Shaker MS, Hsu D, Gruenberg DA. An update on venom allergy. *Curr Opin Pediatr* 2013 May 18 [Epub ahead of print].
- 18 Boyle RJ, Elremeli M, Hockenhull J, et al. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17;10.
- 19 Incorvaia C, Mauro M, Pravettoni V, Pucci S. Hypersensitivity to Hymenoptera venom: advances in diagnosis and implications for treatment. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2011;5:128-35.
- 20 Schulze J, Rosewich M, Riemer C, et al. Methacholine challenge - comparison of an ATS protocol to a new rapid single concentration technique. *Respir Med* 2009;103:1898-903.
- 21 Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002;106:1883-92.
- 22 Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, et al. for the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:76-86.
- 23 Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:291-307.
- 24 Calvani M, Berti I, Fiocchi A, et al. Oral food challenge:

- safety, adherence to guidelines and predictive value of skin prick testing. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:755-61.
- 25 Calderón MA, Casale T, Cox L, et al. Allergen immunotherapy: a new semantic framework from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/PRACTALL consensus report. *Allergy* 2013;68:825-8.
- 26 Larenas-Linnemann D, Blaiss M, Van Bever HP, et al. Pediatric sublingual immunotherapy efficacy: evidence analysis, 2009-2012. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:402-15.
- 27 Senna G, Caminati M, Canonica GW. Safety and tolerability of sublingual immunotherapy in clinical trials and real life. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:656-62.
- 28 Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, et al. GA² LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2010;65:1525-30.
- 29 Host A. Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy. Some clinical, epidemiological and immunological aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5(5 Suppl):1-36.
- 30 Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, et al. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1172-7.
- 31 Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, et al. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1413-7.
- 32 Keet CA, Matsui EC, Dhillon G, et al. The natural history of wheat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:410-5.
- 33 Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6 Suppl):S1-58.
- 34 Bock SA, Atkins FM. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:900-4.
- 35 Vander Leek TK, Liu AH, Stefanski K, et al. The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific IgE. *J Pediatr* 2000;137:749-55.
- 36 Fisher HR, du Toit G, Lack G. Specific oral tolerance induction in food allergic children: is oral desensitisation more effective than allergen avoidance? A meta-analysis of published RCTs. *Arch Dis Child* 2011;96:259-64.
- 37 Longo G, Barbi E, Berti I, et al. Specific oral tolerance induction in children with very severe cow's milk-induced reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:343-7.
- 38 Buchanan AD, Green TD, Jones SM, et al. Egg oral immunotherapy in non anaphylactic children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:199-205.
- 39 Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewé F, et al. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. *Allergy* 2007;62:1261-9.
- 40 Skripak JM, Nash SD, Rowley H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milk oral immunotherapy for cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:1154-60.
- 41 Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:448-55.
- 42 Jones SM, Pons L, Roberts JL, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:292-300.
- 43 Burks AW, Jones SM, Wood RA, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. *N Engl J Med* 2012;367:233-43.
- 44 Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, et al. Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepatogastroenterology* 1998;45:52-8.
- 45 Meglio P, Bartone E, Plantamura M, et al. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004;59:980-7.
- 46 Morisset M, Moneret-Vautrin DA, Guenard L, et al. Oral desensitization in children with milk and egg allergies obtains recovery in a significant proportion of cases. A randomized study in 60 children with cow's milk allergy and 90 children with egg allergy. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2007;39:12-9.
- 47 Calvani M, Miceli Sopo S, Giorgio V. Oral immunotherapy in food allergy: how difficult to weigh its risks and benefits? *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:250-1.
- 48 Barbi E, Longo G, Berti I, et al. Adverse effects during specific oral tolerance induction: in-hospital "rush" phase. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012;44:18-25.
- 49 Barbi E, Longo G, Berti I, et al. Adverse effects during specific oral tolerance induction: in home phase. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40:41-50.
- 50 Wasserman RL, Sugerman RW, Mireku-Akomeah N, et al. Office-based oral immunotherapy for food allergy is safe and effective. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:290-1.



Asma grave in età pediatrica

Gian Luigi Marseglia¹
Roberto Bernardini²
Sara Bozzetto³
Renato Cutrera⁴
Fabio Cardinale⁵
Marzia Duse⁶
Alberto Flores d'Arcais⁷
Thomas Foidelli¹
Amelia Licari¹
Enrico Lombardi⁸
Michele Miraglia del Giudice⁹
Giovanni Pajno¹⁰
Guido Pellegrini¹¹
Eugenio Baraldi³

¹ Clinica Pediatrica Università di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo; ² UOC Pediatria, Nuovo Ospedale "San Giuseppe", Empoli; ³ Dipartimento Salute Donna e Bambino, Università di Padova; ⁴ Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma; ⁵ Ospedale Giovanni XXIII Bari; ⁶ Clinica Pediatrica, Università di Roma La Sapienza; ⁷ U.O. Pediatria, A.O. Legnano; ⁸ Ospedale Pediatrico Meyer, Firenze; ⁹ Dipartimento della Donna, del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, II Università di Napoli; ¹⁰ Clinica Pediatrica, Università di Messina; ¹¹ Pediatria, A.O. Valtellina e Val Chiavenna

Parole chiave

asma grave, anti-IgE

Corrispondenza

Gian Luigi Marseglia
Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia
E-mail: g.l.marseglia@smatteo.pv.it

Abstract

Nonostante la maggior parte dei bambini asmatici abbia una buona risposta alla terapia antiasmatica convenzionale, una quota significativa di pazienti continua a presentare sintomi persistenti, gravi o difficilmente controllabili. Nel bambino di età superiore ai 6 anni, l'asma è definito come grave qualora richieda un trattamento continuativo con alto dosaggio di steroidi inalatori corrispondente allo step terapeutico 4-5 delle linee guida GINA (Global Initiative for Asthma) per tutto l'anno precedente, o un trattamento con steroidi sistemici per un periodo superiore a 6 mesi nell'anno precedente, e nonostante ciò i sintomi non sono controllati, o peggiorano allo scalare della terapia stessa. Anche in età pediatrica, l'asma grave rappresenta una condizione clinica molto eterogenea, il cui impatto socio-economico assume proporzioni sempre più rilevanti. L'approccio terapeutico al paziente pediatrico con asma grave è a tutt'oggi basato sull'ottimizzazione delle terapie disponibili in associazione con la recente disponibilità del primo farmaco biologico per l'asma, gli anticorpi monoclonali anti-IgE, secondo le indicazioni delle più recenti linee guida internazionali.

Definizione

Nonostante la maggior parte dei bambini asmatici abbia una buona risposta alla terapia convenzionale, una quota significativa di pazienti rimane affetta da sintomi persistenti, gravi o difficilmente controllabili. L'asma grave ha una prevalenza del 4,5% tra i bambini affetti da asma bronchiale, e dello 0,5% se consideriamo la popolazione pediatrica generale. Il suo impatto socio-economico assume tuttavia dimensioni rilevanti se consideriamo che all'asma grave viene attribuito il consumo del 30-50% delle risorse sanitarie destinate alla gestione dell'asma in generale, pari allo 0,5-1% della spesa sanitaria nazionale, e che i costi indiretti (es. giorni di assenza scolastica e lavorativa) sono pari al 50% della spesa totale.

La definizione clinica di asma grave per pazienti di età superiore a 6 anni è stata concordata nel 2014 da una Task Force nata dallo sforzo collaborativo tra l'*American Thoracic Society (ATS)* e la *European Respiratory Society (ERS)*, e si trova riassunta nella Tabella 1¹. L'asma è classificata come "grave" qualora il paziente abbia richiesto un trattamento continuativo corrispondente allo step terapeutico 4-5 delle Linee Guida GINA (*Global Initiative for Asthma*) per tutto l'anno precedente, o un trattamento con steroidi sistemici per un periodo superiore a 6 mesi nell'anno precedente, in cui i sintomi non sono comunque controllati, o peggiorano allo scalare della terapia stessa.

Insita nella definizione di asma grave è l'esclusione di pazienti con asma "difficile" in cui una diagnosi e/o un adeguato trattamento dei fattori confondenti

Tabella I. Definizione di asma severo in pazienti di età ≥ 6 anni.

Asma che richiede un trattamento terapeutico continuativo secondo gli step 4-5 delle linee guida GINA (alte dosi di CSI e LABA o antileucotrieno/teofillina) nell'anno precedente, o asma controllato con CS sistemici per un periodo superiore a 6 mesi dell'anno precedente, o asma "non controllato" nonostante queste terapie.

- Asma "non controllato" è definito in presenza di almeno uno dei seguenti criteri:
 1. Scarso controllo dei sintomi: ACQ > 1.5 , ACT < 20
 2. Esacerbazioni gravi e frequenti: 2 o più *bursts* di CS sistemici (> 3 giorni ciascuno) nell'anno precedente
 3. Esacerbazioni molto gravi: almeno una ospedalizzazione, ricovero in terapia intensiva o necessità di ventilazione meccanica nell'anno precedente
 4. Ostruzione al flusso aereo: FEV₁ persistentemente $< 80\%$ del predetto dopo appropriata broncodilatazione
- Asma controllato che peggiora quando si riducono le alte dosi di CSI o di CS sistemici (o farmaci biologici aggiuntivi)

CSI: corticosteroidi inalatori, LABA: $\beta 2$ -Agonisti a lunga durata d'azione, CS: corticosteroidi, ACQ: *Asthma Control Questionnaire*, ACT: *Asthma Control Test*, FEV₁: volume espiratorio forzato in 1 secondo.

migliorano drasticamente le condizioni del paziente: è stato stimato infatti che il 39-55% dei bambini con asma non controllato e classificato come "grave" ha di fatto un'asma "difficile da trattare" (*difficult-to-treat*). La frequenza di asma *difficult-to-treat* è verosimilmente sottostimata: in uno studio ancillare del *Childhood Asthma Management Program* si è dimostrata un'aderenza al trattamento inferiore all'80% in 105 su 140 pazienti arruolati; tale condizione veniva però auto-riportata dalle famiglie solamente nel 6% dei casi. Per tale ragione è di fondamentale importanza che ogni bambino con asma "difficile da trattare" sia valutato e seguito da uno Specialista per un periodo adeguato (di almeno 3 mesi), dopo aver criticamente confermato la diagnosi di asma, individuato e corretto eventuali comorbidità, e valutato ogni possibilità terapeutica.

DLCO ed eventuali test di provocazione che confermino la caratteristica reversibilità dell'ostruzione bronchiale (es. test con metacolina o test da sforzo). Dimostrare tale variabilità è difficile: caratteristicamente, i bambini affetti da asma grave hanno una normale funzionalità polmonare ed un'assente risposta acuta ai broncodilatatori, tuttavia in molti casi è possibile osservare un certo grado di broncodilatazione in termini di aumento del FEF_{25-75%}⁶. Il test di provocazione con metacolina (0,1- 0,2 $\mu\text{mol}/\text{dose}$) si è invece dimostrato particolarmente specifico ($> 90\%$) nel discriminare bambini con asma grave *versus* asma lieve-moderato, determinando nei primi una caduta del 20% del FEV₁, supportando l'associazione tra aumentata reattività bronchiale e asma grave in età pediatrica^{6,7}. Le indagini di approfondimento dovrebbero essere sempre

Diagnosi differenziale

La diagnosi di asma va messa in discussione di fronte ad ogni paziente che non risponde alla terapia, in particolare se non atopico (Tab. II)². È stato calcolato che il 12-30% di questi pazienti ha infatti ricevuto una diagnosi errata^{3,4}. La rivalutazione diagnostica dovrebbe iniziare da un'esaustiva raccolta anamnestica, con particolare attenzione ai sintomi respiratori (dispnea, tosse, *wheezing*, dolore toracico, risvegli notturni) ed all'eventuale presenza di fattori scatenanti ambientali o occupazionali. Sintomi respiratori legati all'obesità sono spesso misinterpretati e scambiati per asma, in particolare in contesti di Pronto Soccorso⁵.

La funzionalità polmonare va valutata con curve spirometriche espiratorie ed inspiratorie, calcolo della

Tabella II. Diagnosi differenziali dell'asma grave in età pediatrica.

- Disfunzione delle corde vocali (VCD)
- Bronchiolite
- Reflusso gastroesofageo
- Micro-inalazioni ricorrenti, disturbi della deglutizione
- Prematurità e complicanze polmonari correlate (es. broncodisplasia polmonare)
- Fibrosi Cistica
- Immunodeficienze congenite o acquisite
- Discinesia Ciliare Primitiva
- Ostruzione/compressione delle vie respiratorie centrali
- Corpo estraneo
- Malformazioni congenite, compresi gli anelli vascolari
- Laringo-tracheo-broncomalacia
- Carcinoidi o altri tumori
- Masse mediastiniche/ingombri linfonodali
- Cardiopatie congenite
- Pneumopatie interstiziali
- Connettivopatie

guidate dal contesto clinico-anamnestico, ed includere: test del sudore ed analisi genetica per fibrosi cistica; dosaggio delle immunoglobuline seriche, sottoclassi IgG, risposta vaccinale e sottopopolazioni linfocitarie per immunodeficienze congenite; test dell'HIV; valutazione della concentrazione di ossido nitrico nasale e biopsia per le discinesie ciliari primitive; radiografia del torace ed eventuale TC polmonare ad alta risoluzione (HRCT) per pneumopatie interstiziali, bronchiectasie e malformazioni delle vie aeree; e altre indagini orientate ad escludere patologie sistemiche. In particolare, le linee guida ERS/ATS raccomandano che la HRCT sia effettuata solo in presenza di specifiche indicazioni sulla base del quadro clinico-anamnestico e strumentale, o in caso di presentazione clinica atipica (es. eccessiva produzione di muco, rapido declino della funzionalità polmonare, riduzione della DLCO, assenza di atopia, ecc.)¹.

Comorbidità

L'asma difficile e l'asma grave si trovano spesso associate a condizioni coesistenti che possono interferire nella presentazione clinica e nella gestione terapeutica (Tab. III). Alcune tra le diagnosi alternative possono anche *per se* agire come fattori di comorbidità, rendendo più difficile la gestione terapeutica di un'asma reale (è il caso per esempio della tracheomalacia e della disfunzione delle corde vocali).

L'incompleta, incostante o errata **compliance al trattamento farmacologico** andrebbe considerata come primo fattore confondente in tutti i casi di asma non

controllato: i dati indicano che la scarsa *compliance* interessa fino al 32-56% di questi pazienti^{8,9}. In altri casi, la causa del mancato controllo dei sintomi è la **scorretta tecnica di inalazione**. Questo è un punto cruciale, anche perché l'aderenza al trattamento è il più delle volte difficilmente oggettivabile: il dosaggio ematico della terapia sistemica può essere di qualche utilità, mentre non esistono ad oggi *range* terapeutici e tecniche standardizzate per monitorare l'utilizzo dei farmaci inalatori. In alcuni casi può rivelarsi utile avere un *feedback* dalle farmacie locali rispetto alla frequenza del ritiro dei farmaci da parte dei genitori. L'adolescenza rappresenta di per sé un fattore di rischio di scarso controllo dell'asma, sia per la ridotta *compliance* terapeutica che per l'aumentata prevalenza di condotte a rischio (fumo di tabacco, abuso di sostanze), determinando anche un rischio aumentato di episodi di asma fatale.

Il rischio di sviluppare asma cronico grave aumenta con l'aumentare dei livelli serici di IgE totali e con il numero di **sensibilizzazioni allergiche**¹⁰. Nei casi di asma fatale in età pediatrica, la causa di morte è stata correlata alla presenza di allergeni, in particolare specifici allergeni alimentari (es. arachidi), ma anche l'esposizione a pneumo-allergeni come il pelo animale, gli acari della polvere e alte concentrazioni di pollini durante esercizio fisico^{2,11}. L'anamnesi allergologica va sempre approfondita e completata con i test epicutanei e con il dosaggio delle IgE totali e specifiche per gli allergeni sospetti, al fine di: 1) implementare adeguate misure di profilassi ambientale evitando gli allergeni, con particolare riferimento agli acari della polvere; 2) considerare un eventuale trattamento con anticorpi anti-IgE (omalizumab); 3) identificare i rari pazienti affetti da asma grave con sensibilizzazione fungina, che potrebbero beneficiare di adeguate misure ambientali e di un trattamento antifungino; 4) considerare una diagnosi di aspergilloso broncopolmonare allergica; 5) identificare i rari pazienti con asma grave non atopico, in cui escludere altre diagnosi differenziali.

Il **fumo di tabacco** correla con una maggiore severità dell'asma e con la persistenza di malattia, interferendo con la risposta terapeutica^{1,2}. L'esposizione passiva al fumo in età pediatrica è uno dei più importanti fattori di rischio ambientali e domestici per lo sviluppo di *wheezing*, tosse ricorrente e asma. In adulti asmatici, il fumo di tabacco induce steroido-resistenza per altera-

Tabella III. Comorbidità e fattori confondenti.

- Rinosinusite e polipi nasali (adolescenti)
- Allergie ed esposizione ad allergeni ambientali
- Fattori psico-sociali: personalità, percezione soggettiva dei sintomi, ansia e depressione
- *Vocal Cord Dysfunction*
- Obesità
- Fumo (attivo e passivo) e inquinamento ambientale
- Apnee Ostruttive del Sonno
- Sindrome da iperventilazione
- Fattori ormonali (es. menarca, sindrome pre-mestruale, distiroidismi)
- Malattia da Reflusso Gastroesofageo (non RGE asintomatico)
- Deficit di vitamina D
- Farmaci: Aspirina, FANS, Beta-bloccanti, ACE-inibitori

zione dei processi infiammatori e riparativi bronchiali: un simile effetto è facilmente ipotizzabile anche per l'esposizione passiva nei bambini, ancor più considerando il piccolo calibro bronchiale.

La presenza di **rinite allergica** e **rinossinusite cronica** è riscontrabile in un'alta percentuale di pazienti con asma grave. Infezioni virali a carico delle alte vie respiratorie possono peggiorare i sintomi asmatici ^{1 12}. Se il trattamento della rinite allergica possa giocare un qualche ruolo nella gestione terapeutica dell'asma grave, resta ancora oggi oggetto di dibattito. La presenza di rinossinusite è stata anch'essa evidenziata in un'alta percentuale di bambini con asma grave, mentre una correlazione tra anomalie alla TC dei seni e infiammazione bronchiale eosinofila è stata finora dimostrata solo in pazienti adulti ^{13 14}. La **poliposi nasale** è tipica di un piccolo *subset* di pazienti asmatici adolescenti e adulti, ma è estremamente infrequente nei bambini, e in tal caso spesso è associata a fibrosi cistica o discinesia ciliare primitiva.

Il **reflusso gastro-esofageo (RGE)** è spesso diagnosticabile nei pazienti asmatici, ma trials clinici con farmaci anti-reflusso non hanno dimostrato grande efficacia nel controllo dei sintomi. Negli ultimi anni il ruolo del reflusso gastroesofageo "asintomatico" come causa di scarso controllo dell'asma è stato drasticamente ridimensionato, tuttavia è importante che bambini affetti da asma difficile e disturbi gastrointestinali siano valutati e trattati per RGE.

Sia il RGE che la rinossinusite possono peggiorare la **disfunzione delle corde vocali (VCD)**. Questa condizione andrebbe sempre ricercata in quanto trattabile; inoltre VCD ed asma possono coesistere, confondendo la valutazione della risposta al trattamento antiasmatico. La corretta esecuzione e interpretazione della spirometria può in molti casi essere utile, dimostrando nella fase sintomatica di VCD una variabile ostruzione extra-toracica del flusso, con *plateau* della curva inspiratoria. Gold standard per la diagnosi resta comunque l'evidenziazione rinolaringoscopica della chiusura paradossale delle corde vocali ¹⁵.

Le interazioni tra asma e **obesità** sono varie e complesse. L'obesità può causare steroide-resistenza e alterare i processi riparativi ed infiammatori, oltre che associarsi a depressione, reflusso gastroesofageo ed altre comorbidità. D'altro canto gli stessi farmaci antiasmatici, in particolare gli steroidi, e la scarsa tolleranza allo sforzo fisico dei pazienti asmatici possono favorire

l'insorgenza di obesità. La perdita di peso andrebbe sempre incoraggiata in bambini asmatici (e non asmatici) obesi, e la possibilità di garantire un'attività fisica libera da sintomi respiratori deve sempre far parte degli obiettivi terapeutici.

Ansia e depressione sono spesso riscontrabili in adulti asmatici, con frequenza che varia dal 25 al 49% ¹⁶. Tali condizioni sono spesso riscontrate sia nei bambini che nei loro genitori: il ruolo dello stress acuto e cronico come *trigger* di esacerbazioni asmatiche è ormai consolidato, e sappiamo oggi che la depressione materna correla con una riduzione della qualità della vita correlata ad asma ^{17 18}. La somministrazione di questionari standardizzati sulla qualità di vita (*Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire*, e *Pediatric Asthma Caregiver's Quality of Life Questionnaire*) dovrebbe far parte dell'inquadramento iniziale del paziente affetto da asma grave. Poiché tali condizioni di disagio psico-sociale sono largamente sotto-diagnosticate, una valutazione neuropsichiatrica e un'adeguata presa in carico specialistica va incoraggiata. Tuttavia, nessuno studio ad oggi condotto ha potuto dimostrare reali benefici di interventi di tipo psicologico o psichiatrico in termini di *outcome* clinico ^{19 20}.

Identificazione del fenotipo di asma

I meccanismi fisiopatologici primitivi dell'asma grave in età pediatrica restano ancora largamente incompresi e non esistono ad oggi definizioni universalmente accettate degli specifici fenotipi asmatici. L'eterogeneità clinica di questa patologia necessita tuttavia una precisa caratterizzazione dei differenti pattern infiammatori sottostanti, con l'obiettivo di prevedere la naturale evoluzione clinica ed orientare scelte terapeutiche sempre più mirate e personalizzate, individuando i potenziali soggetti *responders* alle terapie innovative. Studi clinici, genetici e statistici in pazienti di tutte le età affetti da asma grave concordano nell'identificare un fenotipo allergico *early-onset*, un fenotipo *late-onset* associato ad obesità (prevalentemente femminile) e un fenotipo *late-onset* associato a eosinofilia. In pazienti asmatici, determinare i livelli di infiammazione eosinofila o di infiammazione Th₂-mediata ha il beneficio potenziale di valutare la *compliance* terapeutica, il rischio di esacerbazioni, la risposta a terapie corticosteroidi, e pro-

tabilmente la risposta a terapie biologiche mirate²¹⁻²⁷. Diverse tecniche possono essere utilizzate per studiare il fenotipo infiammatorio delle vie aeree nei bambini asmatici: analisi dell'escreato, valutazione dell'ossido nitrico espirato (FeNO), analisi del condensato dell'aria espirata, broncoscopia con lavaggio bronco-alveolare (BAL) e biopsia bronchiale²⁸. Tali *biomarkers*, oltre che identificare diversi fenotipi clinici, possono essere utilizzati per determinare il rischio di morbilità e monitorare l'attività di malattia così come la risposta al trattamento e gli effetti biologici del trattamento stesso. L'acquisizione e l'utilizzo di *biomarkers* nelle patologie respiratorie infantili resta oggi una sfida difficile e affascinante.

Lo **studio dell'escreato** può identificare diversi *pattern* infiammatori bronchiali (eosinofilico, neutrofilico, misto e paucicellulare), ma la reale utilità clinica di questi *markers* in età pediatrica rimane da stabilire. Tale metodica semi-invasiva è sicura nei bambini, ma richiede uno staff qualificato per la sua esecuzione: la raccolta dell'escreato è fortemente limitata dalla collaborazione dei pazienti (proporzionalmente all'età), risultando impossibile nel 20-30% dei casi²⁹. In ogni caso, a differenza di quanto avviene per l'adulto le linee guida ERS/ATS raccomandano che la gestione terapeutica dei bambini con asma grave sia basata su criteri clinici più che sulla valutazione della quota eosinofilica nell'escreato¹.

La **Frazione di Ossido Nitrico Espirato (FeNO)** è un *biomarker* non invasivo che correla indirettamente con l'infiammazione bronchiale eosinofila. Alti valori di FeNO sono associati ad aumentato utilizzo di broncodilatatori a breve durata d'azione e maggior necessità di steroidi per via orale³⁰. I valori di FeNO inoltre si riducono dopo trattamento steroideo. Le reali implicazioni cliniche di questo *biomarker* in età pediatrica sono ad oggi ancora in fase di studio: una recente metanalisi³¹ che includeva 3 studi pediatrici con lo scopo di valutare i benefici del FeNO nel guidare la terapia dell'asma grave, concludeva che la valutazione del FeNO non migliorava l'*outcome* finale. Per queste ragioni, come per l'analisi dell'escreato, la valutazione del FeNO non è al momento attuale un parametro sul quale basare le scelte terapeutiche¹.

Il **condensato dell'aria espirata** può essere raccolto e valutato anche nei bambini: la sua composizione sembra rispecchiare quella del liquido di rivestimento delle vie aeree, e diversi *biomarkers* (es. LTB₄, 8-isoprostano,

eoxina, eotaxina, IL-5) sembrano correlare con severità clinica e rischio di esacerbazioni^{2 32 33}.

La broncoscopia con **broncolavaggio alveolare (BAL)** e **biopsia bronchiale** può trovare indicazione come supporto diagnostico in fase di diagnosi differenziale, o per accertare anomalie strutturali, rimodellamenti e pattern infiammatori. L'invasività delle metodiche ne limita tuttavia l'utilizzo nei bambini, inoltre diversi studi hanno evidenziato un'estrema variabilità in BAL di bambini con asma grave resistente alla terapia, apparentemente non correlato all'infiltrazione eosinofila su biopsie bronchiali.

È importante ricordare che l'asma in età pediatrica differisce dall'asma dell'adulto. Bambini con asma grave tendono ad essere fortemente atopici, senza predominanza di genere. Rispetto all'adulto, il pattern infiammatorio tende ad essere di tipo eosinofilico, molto più che neutrofilico. I meccanismi fisiopatologici che sottendono l'asma grave nei bambini potrebbero essere profondamente diversi da quelli dell'adulto: per questo le strategie terapeutiche utilizzate per asma grave nell'adulto dovrebbero essere adottate criticamente in ambito pediatrico^{34 35}. Ad oggi non vi è evidenza dell'utilità clinica della valutazione del pattern infiammatorio delle vie aeree, ma il recente avvento delle tecnologie genetiche, proteomiche e metabolomiche sembra prospettare grandi potenzialità per il futuro.

Trattamento

Il bambino affetto da asma grave correttamente diagnosticata, si trova da almeno un anno ad uno *step* terapeutico 4-5 delle linee guida GINA con ottima aderenza al trattamento e management delle principali comorbidità, oppure ha necessitato l'assunzione di steroidi per via sistemica per un periodo cumulativo superiore a 6 mesi durante l'anno precedente, senza comunque raggiungere un adeguato controllo dei sintomi, o con impossibilità a scalare la terapia stessa (cortico-dipendenza). È importante sottolineare che, benché uno scarso controllo di base della malattia costituisca un fattore di rischio per esacerbazioni asmatiche, un buon controllo dei sintomi non previene del tutto il rischio di esacerbazioni: nessuno studio ha infatti mai dimostrato la completa abolizione delle esacerbazioni asmatiche, con nessuna strategia terapeutica.

Corticosteroidi inalatori ad alte dosi

Il livello di plateau della curva dose-risposta dei corticosteroidi inalatori (CSI) nei bambini è ancora oggetto di dibattito. Esiste un'ampia variabilità continentale ed internazionale riguardo alla definizione di alte dosi di CSI. Le linee guida ERS/ATS definiscono "alte dosi di CSI" l'equivalente di ≥ 500 $\mu\text{g}/\text{die}$ di fluticasonepropionato (FP) o ≥ 800 $\mu\text{g}/\text{die}$ di beclometasonedipropionato (BDP) in pazienti ≤ 12 anni e ≥ 1000 $\mu\text{g}/\text{die}$ di FP e ≥ 2000 $\mu\text{g}/\text{die}$ di BDP in pazienti > 12 anni (Tab. IV) ^{1 9 18}. Dosi > 500 $\mu\text{g}/\text{die}$ di FP sono state associate ad insufficienza surrenalica con severa ipoglicemia ^{36 37}, tuttavia le evidenze suggeriscono che alcuni bambini potrebbero beneficiare di dosi di CSI molto alte (equivalenti a > 800 $\mu\text{g}/\text{die}$ di BDP), con un accettabile livello di sicurezza.

La **cortico-resistenza** non è una condizione unica e ben determinata, ma probabilmente rappresenta uno spettro di condizioni diverse. È definita dopo un trial di somministrazione di steroidi per via sistemica o inalatoria sotto osservazione diretta, con la valutazione del FEV₁, dell'*Asthma Control Test* ed eventualmente la misurazione del FeNO pre- e post-terapia, e la determinazione dell'infiammazione eosinofila sull'escreato: non esiste tuttavia un consenso circa la definizione di cortico-resistenza in età pediatrica, in termini di dosi, vie e tempi di somministrazione, e grado di risposta terapeutica ^{2 28 38}. La definizione di cortico-resistenza utilizzata nel paziente adulto (basata su variazioni del FEV₁) appare inappropriata in pediatria, perché bambini con asma grave spesso hanno una spirometria normale malgrado uno scarso controllo dei sintomi. La resistenza acquisita ai corticosteroidi è principalmente imputabile allo stress ossidativo e alla presenza

di citochine pro-infiammatorie di tipo Th₂ per fosforilazione e modulazione dei recettori α per i glucocorticoidi (GR α), aumentata espressione di recettori inibitori (GR β) e ridotta deacetilazione istonica dei geni per la risposta infiammatoria ³⁹. L'incubazione *in vitro* di leucociti mononucleati con IL-2 e IL-4 genera una steroido-resistenza relativa che può essere superata da alte dosi di desametasone ^{40 41}. Va inoltre considerato che alte dosi di steroidi possono essere assorbite con più difficoltà per via inalatoria (come già dimostrato in pazienti adulti) considerate anche le modificazioni strutturali a cui sono soggetti i bronchi di pazienti con asma grave ^{42 43}: questo suggerisce che, proporzionalmente al livello di infiammazione bronchiale, alte dosi di ICS potrebbero essere più sicure di quanto si creda. La resistenza congenita ai corticosteroidi dovuta a mutazioni del recettore per i glucocorticoidi è eccezionale. Ad oggi nessuna mutazione del recettore né alcun polimorfismo è stato segnalato nel campo delle malattie respiratorie, anche se due geni di suscettibilità (BMPRII e GLCCI1) sono stati individuati in famiglie asmatiche in relazione alla risposta alla terapia steroidea ⁴⁴. Benché manchino solide evidenze, appare ragionevole in un bambino che dipenda costantemente dall'assunzione di corticosteroidi orali tentare una riduzione dell'assunzione sistemica tramite un graduale aumento degli CSI (fino a dosi di 2.000 $\mu\text{g}/\text{die}$), mantenendo la minima dose inalata efficace a patto di riuscire a ridurre la dose sistemica ¹⁸. Poiché l'uso di CSI rimane il *gold standard* della terapia, anche dell'asma grave, ma alte dosi di CSI aumentano il rischio di effetti collaterali tra cui la soppressione surrenalica e il ritardo di crescita, nuovi campi di ricerca sono stati sviluppati con l'obiettivo di fornire

Tabella IV. Definizione di "alte dosi" dei vari corticosteroidi inalatori in relazione all'età del paziente.

Corticosteroidi inalatori	Dose soglia giornaliera in mcg considerata "alta"	
	Età 6-12 anni	Età > 12 anni
Beclometasone dipropionato (BDP)	≥ 800	≥ 2.000
Budesonide (BD)	≥ 800	≥ 1.600
Ciclesonide (CS)	≥ 160	≥ 320
Fluticasone propionato (FP)	≥ 500	≥ 1.000
Mometasone furoato (MF)	≥ 500	≥ 800
Triamcinolone acetone (TA)	≥ 1.200	≥ 2.000

Le dosi indicate in mcg si riferiscono sia alle formulazioni in spray che a quelle in polvere.

CSI più sicuri, dotati della massima efficacia e dei minori effetti collaterali. Il primo, studiando pro-farmaci come la ciclesonide, che vengono convertiti alla forma attiva soltanto nel polmone, ne limita fortemente l'assorbimento oro-faringeo, minimizzando gli effetti sistemici. Il suo uso è approvato in Europa per bambini ≥ 12 anni, ma studi comparativi sono ancora necessari per verificarne il profilo di efficacia ed effetti collaterali rispetto ai corticosteroidi più tradizionali (es. BDP ed FP). Il secondo approccio di ricerca propone delle associazioni di CSI con un secondo farmaco, con lo scopo di superare i meccanismi di cortico-resistenza e diminuire le dosi: tale meccanismo è noto per quanto riguarda le associazioni CSI+ β_2 -agonisti a lunga durata d'azione (LABA), ma altre molecole inalatorie (come gli inibitori della p38-MAPK) si sono dimostrate efficaci, almeno in vitro, in tal senso. La terza via studia infine lo sviluppo di corticosteroidi dissociati che, *in vitro* ed in modelli murini, hanno maggiori effetti di trans-repressione piuttosto che trans-attivazione dei geni implicati nel processo infiammatorio. La trans-attivazione causa infatti l'espressione di geni anti-infiammatori, ma anche di geni responsabili dei principali effetti collaterali (es. dell'osteocalcina)³⁸.

Steroidi per via orale e parenterale

Benché i benefici degli steroidi per via orale (CSO) in bambini con asma grave non controllato da CSI, LABA ed anti-leucotrienici non siano stati ancora ben valutati, questi rappresentano in genere il secondo *step* della terapia di mantenimento. Ancora una volta mancano solide raccomandazioni riguardo alla dose iniziale e alla strategia di riduzione (*tapering*), e non ci sono evidenze a favore di una terapia giornaliera continua piuttosto che una terapia con basse dosi di CSO a giorni alterni o una terapia discontinua con multipli *bursts*, riguardo alla capacità di prevenire future esacerbazioni asmatiche. La dose iniziale raccomandata è generalmente di 0,5 mg/kg/die di prednisolone. La terapia andrebbe proseguita per 14 giorni in modo continuativo o a giorni alterni (scelta da preferire), sospendendo in caso di fallimento terapeutico. In caso di risposta terapeutica, la dose va scalata gradualmente fino alla minima efficacia per il controllo dei sintomi. I pazienti vanno ovviamente seguiti nel tempo per il monitoraggio degli effetti collaterali (incluse cataratta e fratture patologiche); il *follow-up* deve prevedere: regolare monitoraggio auxometrico, glicemico e pres-

sorio, con valutazioni oculistiche ed endocrinologiche seriate e mineralometria ossea annuale^{45 46}.

L'uso intra-muscolare (IM) di triamcinoloneacetone è stato utilizzato in alcuni casi adulti di asma grave con evidenza di maggior efficacia e minori effetti collaterali rispetto agli CSO: tali risultati sono stati in parte confermati in due piccoli studi pediatrici^{47 48}, e possono in parte riflettere un vantaggio della somministrazione IM in termini di aderenza alla terapia. La somministrazione IM espone per altro al rischio di atrofia sottocutanea nel sito di iniezione.

Omalizumab

Numerosi dati della letteratura suggeriscono che elevati livelli sierici di IgE predispongono allo sviluppo di asma nel bambino. Le IgE si legano al recettore ad alta affinità (Fc ϵ RI) espresso su mastociti e basofili, scatenando così reazioni IgE-mediate responsabili dell'infiammazione della mucosa, dell'iperreattività bronchiale, dei sintomi asmatici e del rimodellamento delle vie aeree.

L'anticorpo monoclonale anti-IgE omalizumab è un anticorpo di tipo IgG umanizzato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. L'effetto principale del legame tra anti-IgE ed anticorpi IgE liberi circolanti è quello di impedire il legame IgE-Fc ϵ RI sulla superficie di mastociti, basofili, eosinofili attivati, interrompendo, così, l'attivazione della flogosi allergica⁴⁹. La densità dell'Fc ϵ RI sulla superficie cellulare è direttamente proporzionale alla quantità di IgE circolanti, per cui una terapia con anti-IgE che riduca a livelli estremamente bassi la concentrazione di IgE sieriche, può inibire l'espressione sui basofili del recettore ad alta affinità⁵⁰. Inoltre, il legame IgE-Fc ϵ RI rende stabile nel tempo l'espressione di superficie di quest'ultimo. Gli Fc ϵ RI che non sono occupati da anticorpi IgE, sono strutturalmente instabili, pertanto vengono internalizzati e degradati rapidamente⁵¹. Quindi, se il livello di IgE circolanti si riduce, la densità di Fc ϵ RI di membrana a sua volta si riduce perché la loro degradazione avviene più rapidamente di quanto non avvenga la loro sintesi *de novo*⁵².

L'iniezione sottocute di anticorpi anti-IgE è seguita dalla loro diffusione capillare e dal successivo ingresso nel circolo sanguigno con distribuzione finale nei tessuti entro pochi giorni. Quando viene iniettato, solitamente a livello sottocutaneo, il farmaco presenta una bioattività del 62% e un picco sierico di concentrazione intor-

no al 7°-8° giorno, con un'emivita di 19-22 giorni⁵³. Sulla base dell'alta affinità di legame delle anti-IgE alle IgE, omalizumab porta ad una diminuzione reversibile dell'84-99% delle IgE sieriche non legate entro un'ora circa dall'iniezione, con bassi livelli della durata di 4-6 settimane già dopo un singolo ciclo di trattamento. Una simile deplezione di IgE può indurre la graduale riduzione della densità di FcεRI di superficie sui basofili (70% in due settimane, 97% in 3 mesi) e sui mastociti (cinetica di riduzione più lenta con graduale aumento di insensibilità alla stimolazione allergenica). Le plasmacellule non sono un target della terapia con anti-IgE, e quindi continuano a produrre le IgE per cui gli immunocomplessi anti-IgE/IgE che si formano continuano ad accumularsi in circolo per settimane dopo l'inizio del trattamento e raggiungono livelli fino a 5-10 volte superiori ai valori basali di IgE⁵⁴⁻⁵⁶. Un anticorpo IgE ha due siti di legame per le anti-IgE che può legare anche contemporaneamente, lo stesso si verifica per le anti-IgE. Pertanto, in circolo si formano immunocomplessi in forma di dimeri, trimeri ed esameri. Gli immunocomplessi sierici anti-IgE-IgE non legano il complemento e non inducono anafilassi ma esplicano un ruolo adiuvante la terapia anti-IgE, in quanto bloccano gli antigeni circolanti. Gli immunocomplessi che si formano *in situ* sono stabili, non passano attraverso i capillari ematici e rimangono nelle sedi tissutali in cui si formano, in particolare sulle mucose, dove hanno la capacità di legare gli antigeni e di comportarsi come veri "anticorpi bloccanti"⁵⁷.

È dal 2006 che omalizumab è entrato a fare parte delle terapie previste nello step 5 delle Linee Guida GINA. Il farmaco, prodotto per la prima volta nel 1997, è stato commercializzato in Australia nel 2002, l'anno successivo in USA e approvato dall'EMA (*European Medicine Agency*) e immesso sul mercato europeo nel 2005, con indicazione di utilizzo a partire dai 12 anni di età. Più recentemente il farmaco è stato approvato a partire dai 6 anni di vita⁵⁸.

Per quanto riguarda l'asma, l'attuale indicazione terapeutica in Europa e in Italia è la seguente: omalizumab è indicato, come terapia aggiuntiva, per migliorare il controllo dell'asma in pazienti a partire dai 6 anni di età con asma allergico grave persistente che al test cutaneo o di reattività *in vitro* (IgE specifiche) sono risultati positivi ad un aero-allergene perenne e hanno frequenti sintomi diurni o risvegli notturni e in pazienti con documentate esacerbazioni asmatiche gravi ripe-

tute, nonostante l'assunzione quotidiana di alte dosi di corticosteroidi per via inalatoria, più un beta 2-agonista a lunga durata d'azione per via inalatoria; per i pazienti di età uguale o superiore ai 12 anni di età, è necessario che abbiano una riduzione della funzionalità polmonare in termini di FEV₁ < 80% del predetto⁵⁸. La posologia e la frequenza del trattamento dipendono dal peso del soggetto e dal valore sierico delle IgE (tra 30 e 1.500 UL/mL), che deve essere determinato all'inizio del trattamento. Il trattamento va eseguito in ambiente ospedaliero con un periodo di osservazione di 2 ore per le prime 3 iniezioni e di 30 minuti per le successive⁵⁸.

Gli effetti clinici di omalizumab sull'asma sono stati ampiamente studiati sia in pazienti adulti, che adolescenti e pediatrici. Le prime evidenze scientifiche disponibili in letteratura sull'efficacia e sicurezza di omalizumab sono relative a studi condotti su popolazioni di pazienti di età compresa dai 12 anni ai 75 anni di età, in cui la fascia di età adolescenziale (12-17 anni) è rappresentata dal 6-8% delle popolazioni studiate⁵⁹. Tuttavia, negli ultimi 10 anni, sono stati condotti diversi studi selettivamente rivolti alla popolazione pediatrica. Il primo studio pediatrico è stato condotto da Milgrom e collaboratori nel 2001; si tratta di uno studio della durata di 28 settimane, in doppio-cieco, randomizzato e controllato vs placebo, volto a dimostrare l'impatto della terapia con omalizumab in 334 bambini di età compresa tra 6 e 12 anni con asma allergico moderato-severo in trattamento con CSI (beclometasonedipropionato, BDP). L'efficacia di omalizumab vs placebo è stata valutata durante 3 fasi dello studio: dopo 16 settimane di terapia costante con BDP, dopo altre 8 settimane di terapia con BDP progressivamente ridotta fino alla dose minima efficace, mantenuta quindi costante per altre 4 settimane. È stato così dimostrato che la terapia con omalizumab ha permesso di ridurre la dose di BDP in modo significativo rispetto al placebo (riduzione media 100% vs 66,7%), permettendo la sospensione totale della terapia inalatoria nel 55% dei pazienti senza perdere il controllo dell'asma. Nel gruppo di pazienti trattato con omalizumab, è stata osservata una significativa riduzione della frequenza delle riacutizzazioni asmatiche (18,2% vs 38,5%; P < 0,001) e del numero degli episodi per singolo paziente rispetto al gruppo trattato con placebo (0,42 vs 2,72; P < 0,001). Inoltre, la terapia sottocutanea con omalizumab è stata complessivamente ben tolle-

rata, senza evidenze di tossicità farmacologica o di eventi avversi gravi legati al trattamento; la frequenza degli eventi avversi riportati nello studio, peraltro classificati di entità lieve o moderata, è risultata sovrapponibile sia per il gruppo trattato con omalizumab che per quello trattato con placebo (89,3% vs 87,2%) e i più frequenti erano rappresentati da cefalea (36% vs 30,3%), faringite (25,8% vs 23,9%), infezioni respiratorie a carico delle alte vie aeree (34,7% vs 35,8%) ed infezioni virali (24,9% vs 22,9%); infine, dolore nella sede di iniezione e reazioni locali legate ad essa venivano riportate nel 37,5% dei pazienti trattati con omalizumab vs 36,6% dei pazienti trattati con placebo⁵⁹. Sulla stessa popolazione di pazienti è stato inoltre dimostrato anche un netto miglioramento dei parametri legati alla qualità della vita per il gruppo di soggetti trattati con omalizumab⁶⁰.

A conferma del profilo di sicurezza del farmaco e per estendere la sorveglianza su eventuali effetti a lungo termine, è stato successivamente eseguito un prolungamento "attivo" dello studio di Milgrom, in cui a tutti i pazienti veniva somministrato omalizumab per altre 24 settimane e in cui non si è osservato alcun evento avverso riferibile a malattia da siero o a formazioni di immunocomplessi o a formazione di anticorpi anti-omalizumab. Tra gli eventi avversi, l'orticaria è stata segnalata nel 4,9% (11/225) dei pazienti in terapia con omalizumab per 52 settimane, di grado lieve o moderata e risoltasi dopo somministrazione di antistaminico in tutti i pazienti, tranne uno che ha presentato orticaria generalizzata e in cui non è stato possibile completare il trattamento⁶¹.

Nel 2009, Lanier e collaboratori hanno condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato vs placebo, a gruppi paralleli in una popolazione di 627 bambini di età compresa tra 6 e 12 anni, affetti da asma allergico da moderato a persistente, inadeguatamente controllato da alte dosi di CSI. La terapia sottocutanea con omalizumab, protratta per 52 settimane (di cui 24 settimane a dose fissa di CSI e 28 settimane a dosi progressivamente ridotte di CSI) si è dimostrata efficace nel ridurre le riacutizzazioni asmatiche nel 43% dei pazienti trattati, con un profilo di sicurezza ancora una volta accettabile⁶².

Questo risultato è in linea con quello di un altro studio clinico, condotto contemporaneamente da Kulus e collaboratori e dalle caratteristiche sovrapponibili al precedente, in cui veniva riportata una riduzione del numero

delle riacutizzazioni asmatiche nel 50% dei pazienti asmatici trattati con omalizumab⁶³.

Nel 2011 Busse e collaboratori hanno pubblicato i risultati dello studio ICATA (*Inner City Anti-IgE Therapy for Asthma*), un trial multicentrico randomizzato, in doppio cieco e controllato vs placebo, a gruppi paralleli condotto in una popolazione di 419 bambini, adolescenti e giovani adulti (di età compresa tra 6 e 20 anni) residenti in città, affetti da asma allergico persistente moderato-grave; la terapia aggiuntiva con omalizumab eseguita per 60 settimane ha permesso la riduzione del 24,5% sul numero di giorni caratterizzati da sintomi asmatici ($P < 0,001$) e ha ridotto dal 48,8% al 30,3% il numero dei soggetti che presentavano una riacutizzazione della patologia ($P < 0,001$). Inoltre è stato possibile identificare un sottogruppo di pazienti, in particolare, sensibilizzati ad acari della polvere, in cui gli effetti di omalizumab erano più marcati. Infine, i benefici del trattamento sono stati dimostrati non solo nel periodo primaverile, dove gli allergeni sono la causa principale di esacerbazione, ma anche nel periodo invernale, dove i soggetti trattati con il farmaco, presentavano una riduzione delle esacerbazioni causate da rhinovirus e anche una riduzione delle infezioni di tale virus, rispetto al gruppo placebo. La replicazione del rhinovirus umano è infatti aumentata nell'epitelio danneggiato, per cui gli Autori ipotizzavano un ruolo dell'infiammazione allergica nel rafforzare la replicazione virale, portando a maggiori infezioni respiratorie gravi e aumentando così la probabilità di riacutizzazioni⁶⁴.

Le evidenze sull'efficacia e la sicurezza di omalizumab in età pediatrica sono state recentemente rafforzate dai risultati del primo studio osservazionale *real-life* della durata di un anno, condotto da Deschildre e collaboratori su una popolazione di 104 bambini con asma allergico grave. I risultati di questo studio sono andati oltre le aspettative previste sulla base dei risultati precedenti. Infatti, al termine del periodo di trattamento aggiuntivo con omalizumab, si è assistito a un miglioramento del controllo dell'asma (definito secondo i criteri GINA) nel 67% dei pazienti ($P < 0,0001$) e a una riduzione del 72% del numero delle riacutizzazioni asmatiche ($P < 0,0001$) e del 30% nella dose della terapia inalatoria con steroidi ($P < 0,001$); infine la percentuale di bambini asmatici con necessità di ospedalizzazione si è ridotta bruscamente dal 44% prima del trattamento al 6,7% dopo ($P < 0,001$). Per

quanto riguarda il profilo di sicurezza, omalizumab è stato generalmente ben tollerato, con la maggior parte degli eventi avversi riportati rappresentata da dolore e reazioni locali al sito di iniezione; da segnalare in questo ambito un caso di orticaria, un caso di anafilassi non legato alla somministrazione del farmaco, e 4 casi di reazioni sistemiche caratterizzate da dolore addominale e muscolare, astenia e cefalea ⁶⁵.

Nel 2014, la *Cochrane Collaboration* ha pubblicato una revisione sistematica di tutti gli studi clinici randomizzati controllati condotti su omalizumab sia in età adulta che in età pediatrica: i risultati dell'analisi hanno confermato che omalizumab, come terapia aggiuntiva agli CSI o durante riduzione degli stessi, è efficace nella ridurre il numero delle riacutizzazioni asmatiche e delle ospedalizzazioni e ha un profilo di sicurezza ottimale ⁶⁶.

Sulla base di tutte queste evidenze, le già citate Linee Guida ERS/ATS suggeriscono quindi un *trial* terapeutico con omalizumab della durata di 16 settimane nei pazienti adulti e bambini con asma allergico grave persistente ¹.

β2-Agonisti a lunga durata d'azione

Il regime SMART (*Symbicort Maintenance And Reliever Therapy*), basato sull'uso di budesonide/formeterolo in un singolo inalatore per il mantenimento e la *rescue-therapy* dei pazienti con asma grave, si è dimostrato efficace in adulti e adolescenti, in particolare nel prevenire esacerbazioni severe (più che nel controllo dei sintomi) ⁶⁷. L'efficacia e sicurezza nei bambini sono ad oggi controversi e non è stata ancora definita la dose giornaliera ottimale in età pediatrica: secondo le raccomandazioni di Bush et al., dovrebbe essere riservato a bambini con asma severo ed esacerbazioni frequenti, al dosaggio di budesonide 200 µg/formeterolo 6 µg. Tale associazione non sembra avere vantaggi sulla crescita staturale rispetto ai bambini trattati con alte dosi di CSI ⁶⁸. Le preoccupazioni connesse al rischio di eventi avversi severi ed aumentata mortalità connesse al sovradosaggio di LABA, particolarmente in pazienti con determinati polimorfismi per i recettori β₂, hanno portato a sconsigliare l'uso di LABA in monoterapia, raccomandandone sempre l'associazione con CSI ^{69,70}. Una recente metanalisi su più di 100.000 pazienti trattati con LABA non ha tuttavia riportato alcun caso di eventi avversi ⁷¹, per questo appare estremamente improbabile che l'associazione LABA/CSI sia

associata a rilevanti eventi avversi qualora il dosaggio di LABA rientri nei *range* terapeutici raccomandati ¹. L'utilizzo di altri broncodilatatori a lunga durata d'azione, come il tiotropio (anticolinergico *long-acting*) è stato recentemente approvato per adulti affetti da BPCO. Studi condotti in adulti con asma fisso ostruttivo, hanno evidenziato risultati promettenti, sia in termini di capacità broncodilatatoria che di controllo dei sintomi e prevenzione delle esacerbazioni asmatiche. In tal senso, le proprietà antivirali del tiotropio, associate alla capacità di ridurre l'espressione del recettore per il principale gruppo di Rhinovirus (ICAM-1), aprono nuove promettenti prospettive riguardo al suo utilizzo in età pediatrica ³⁸.

Teofillina a base dosi

La teofillina è stata recentemente riscoperta per il suo potenziale beneficio nell'asma, dopo essere stata per lungo tempo abbandonata a causa degli effetti avversi e dell'interazione con altri farmaci (come l'eritromicina) che ne limitavano la maneggevolezza, ed essendo necessario un attento monitoraggio dei livelli ematici. Tuttavia, se usata a basse dosi (concentrazioni ematiche di 5-10 anziché 10-20 mol/L), la teofillina sembra possedere interessanti proprietà immunomodulanti (es. accelerando l'apoptosi dei neutrofili e down-regolando l'espressione di geni pro-infiammatori) ⁷²⁻⁷⁵ e farmacomodulanti nei confronti di CSI e β₂-agonisti ⁷⁶. Il suo uso non è mai stato valutato in pazienti con asma severo, anche se si è dimostrato efficace quando associato a CSI nel migliorare il controllo sintomatologico dei pazienti con asma moderato. Dato il suo buon profilo di sicurezza a basse dosi, è stato utilizzato in bambini con asma grave prima di intraprendere altre possibilità terapeutiche ¹.

Terapie antibiotiche e antivirali

Una deficitaria produzione di interferoni è stata dimostrata sia nell'epitelio respiratorio di pazienti asmatici in risposta ad infezione da rhinovirus, che in pazienti pediatrici affetti da asma grave rispetto a quelli con asma ben controllato ⁷⁷⁻⁸⁰. Una compromissione dell'immunità innata potrebbe quindi costituire un aspetto caratteristico dell'asma grave, implicato soprattutto in esacerbazioni frequenti, in modo sinergico con le infezioni virali e con l'esposizione ad allergeni ed inquinanti ambientali.

I macrolidi sono antibiotici dotati di numerose proprietà immunomodulanti oltre che anti-infettive. Il loro

utilizzo è stato estensivamente studiato in patologie respiratorie con caratteristiche neutrofiliche (es. fibrosi cistica), mentre esistono poche evidenze circa il loro utilizzo in pazienti asmatici, e ancor meno in pazienti con asma grave. L'azitromicina si è dimostrata efficace nel ridurre il numero di esacerbazioni severe ed infezioni a carico delle basse vie respiratorie in pazienti adulti affetti da asma grave di tipo non-eosinofilo⁸¹. L'uso di troleandomicina e claritromicina in pazienti con asma cortico-dipendente non ha dimostrato benefici in termini di riduzione nella necessità di CSI, dimostrando se mai un'aumentata incidenza di effetti collaterali dovuti alla terapia steroidea, per interazione con i processi catabolici degli steroidi. Il ruolo della claritromicina resta tuttavia valido nei casi di esacerbazioni asmatiche sostenute da infezioni da *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae*¹⁸.

L'uso di farmaci antivirali è stato abbandonato in passato a causa degli effetti collaterali. L'uso di INF- β inalatorio in pazienti adulti con asma non controllato affetti da infezione virale acuta delle alte vie respiratorie si è dimostrato efficace nel ridurre le esacerbazioni asmatiche, l'uso di β_2 -agonisti al bisogno e i sintomi asmatici nella prima settimana di trattamento nel sottogruppo di pazienti con asma *difficult-to-treat* (<https://clinicaltrials.gov/identifier:NCT01126177>). Un nuovo anticorpo monoclonale anti-ICAM1, il recettore del maggior gruppo di rhinovirus, è stato recentemente testato su topi con risultati promettenti. L'uso di pali-

vizumab (anticorpo monoclonale anti-RSV) in bambini sani nati pretermine alle 33-35^o settimana gestazionale ha dimostrato una riduzione relativa (-61%) dei giorni totali con *wheezing* nel primo anno di vita e una riduzione di *wheezing* ricorrente nei trattati rispetto ai controlli⁸². Questi risultati supportano il ruolo dei virus, in particolare RSV e rhinovirus, nella patogenesi del *wheezing*, e l'importanza di sviluppare nuove strategie antivirali³⁸.

Altri farmaci biologici

Al di fuori di omalizumab, recentemente sono state sviluppate molte terapie biologiche aventi come *target* i diversi *step* biologici implicati in questa patologia infiammatoria. Alcuni di questi farmaci legano citochine ormai ampiamente indagate, facenti parte del tradizionale pattern infiammatorio di tipo eosinofilo e Th2 (IL-5, IL-13, IL-4, IL-9). Il lebrikizumab (anti-IL-13) è tra i farmaci più studiati in tal senso: il suo utilizzo in fase sperimentale ha anche permesso di sviluppare un nuovo biomarker, la periostina, che appare connesso al circolo vizioso della catena infiammatoria Th₂ sia in età adulta che pediatrica²¹. Tra gli altri farmaci biologici attualmente in fase di studio basti citare in questa sede il mepolizumab (anti-IL-5), l'altrakincept (anti-IL-4) e il MEDI-528 (anti-IL-9)³⁸.

Ringraziamenti

Novartis ha supportato un Advisory Board sull'asma grave pediatrico dove sono state discusse le tematiche riportate nel presente lavoro.

Bibliografia

- 1 Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
- 2 Lødrup Carlsen KC, Hedlin G, Bush A, et al. Assessment of problematic severe asthma in children. *Eur Respir J* 2011;37:432-40.
- 3 Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ* 2008;179:1121-31.
- 4 Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, et al. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2003;22:478-83.
- 5 Pakhale S, Doucette S, Vandemheen K, et al. A comparison of obese and nonobese people with asthma: exploring an asthma-obesity interaction. *Chest* 2010;137:1316-23.
- 6 Fitzpatrick AM, Gaston BM, Erzurum SC, et al. Features of severe asthma in school-age children: Atopy and increased exhaled nitric oxide. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1218-25.
- 7 Lang AM, Konradsen J, Carlsen KH, et al. Identifying problematic severe asthma in the individual child—does lung function matter? *Acta Paediatr* 2010;99:404-10.
- 8 Bracken M, Fleming L, Hall P, et al. The importance of nurse-led home visits in the assessment of children with problematic asthma. *Arch Dis Child* 2009;94:780-4.
- 9 Hedlin G, Bush A, Lødrup Carlsen K, et al. Problematic severe asthma in children, not one problem but many: a GA2LEN initiative. *Eur Respir J* 2010;36:196-201.
- 10 Wang J, Visness CM, Calatroni A, et al. Effect of environmental allergen sensitization on asthma morbidity in inner-city asthmatic children. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1381-9.

- 11 Gaffin JM, Phipatanakul W. The role of indoor allergens in the development of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:128-35.
- 12 Annesi-Maesano I. Epidemiological evidence of the occurrence of rhinitis and sinusitis in asthmatics. *Allergy* 1999;54(Suppl 5)7-13.
- 13 ten Brinke A, Grootendorst DC, Schmidt JT, et al. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:621-6.
- 14 Campanella SG, Asher MI. Current controversies: sinus disease and the lower airways. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:165-72.
- 15 Balkissoon R, Kenn K. Asthma: vocal cord dysfunction (VCD) and other dysfunctional breathing disorders. *Semin Respir Crit Care Med* 2012;33:595-605.
- 16 Vamos M, Kolbe J. Psychological factors in severe chronic asthma. *Aust N Z J Psychiatry* 1999;33:538-44.
- 17 Sales J, Fivush R, Teague GW. The role of parental coping in children with asthma's psychological well-being and asthma-related quality of life. *J Pediatr Psychol* 2008;33:208-19.
- 18 Bush A, Pedersen S, Hedlin G, et al. Pharmacological treatment of severe, therapy-resistant asthma in children: What can we learn from where? *Eur Respir J* 2011;38:947-58.
- 19 Heaney LG, Conway E, Kelly C, et al. Prevalence of psychiatric morbidity in a difficult asthma population: relationship to asthma outcome. *Respir Med* 2005;99:1152-9.
- 20 Yorke J, Fleming SL, Shuldham C. Psychological interventions for adults with asthma: a systematic review. *Respir Med* 2007;101:1-14.
- 21 Woodruff PG, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:388-95.
- 22 Pavord ID, Brightling CE, Woltmann G, et al. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma. *Lancet* 1999;353:2213-4.
- 23 Green RH, Brightling CE, McKenna S, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1715-21.
- 24 Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;360:985-93.
- 25 Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088-98.
- 26 ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005;26:812-8.
- 27 Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, et al. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1001-8.
- 28 Bush A, Saglani S. Management of severe asthma in children. *Lancet* 2010;376:814-25.
- 29 Lex C, Payne DN, Zacharasiewicz A, et al. Sputum induction in children with difficult asthma: safety, feasibility, and inflammatory cell pattern. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:318-24.
- 30 Zeiger RS, Schatz M, Zhang F, et al. Elevated exhaled nitric oxide is a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthmatic patients on inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:412-4.
- 31 Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2012;67:199-208.
- 32 Caballero Balanzá S, Martorell Aragonés A, Cerdá Mir JC, et al. Leukotriene B4 and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of children with episodic and persistent asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:237-43.
- 33 Sachs-Olsen C, Sanak M, Lang AM, et al. Eoxins: a new inflammatory pathway in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:859-67.e9.
- 34 Carraro S, Giordano G, Reniero F, et al. Asthma severity in childhood and metabolomic profiling of breath condensate. *Allergy* 2013;68:110-7.
- 35 Bossley CJ, Fleming L, Gupta A, et al. Pediatric severe asthma is characterized by eosinophilia and remodeling without T(H)2 cytokines. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:974-82.e13.
- 36 Drake AJ, Howells RJ, Shield JP, et al. Symptomatic adrenal insufficiency presenting with hypoglycaemia in children with asthma receiving high dose inhaled fluticasone propionate. *BMJ* 2002;324:1081-2.
- 37 Todd GRG, Acerini CL, Ross-Russell R, et al. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 2002;87:457-61.
- 38 Giovannini-Chami L, Albertini M, Scheinmann P, et al. New insights into the treatment of severe asthma in children. *Paediatr Respir Rev* 2014, doi:10.1016/j.prrv.2014.07.006
- 39 Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:636-45.
- 40 Kam JC, Szeffler SJ, Surs W, et al. Combination IL-2 and IL-4 reduces glucocorticoid receptor-binding af-

- finity and T cell response to glucocorticoids. *J Immunol* 1993;151:3460-6.
- 41 Nimmagadda SR, Szeffler SJ, Spahn JD, et al. Allergen exposure decreases glucocorticoid receptor binding affinity and steroid responsiveness in atopic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:87-93.
 - 42 Brutsche MH, Brutsche IC, Munawar M, et al. Comparison of pharmacokinetics and systemic effects of inhaled fluticasone propionate in patients with asthma and healthy volunteers: a randomised crossover study. *Lancet* 2000;356:556-61.
 - 43 Mortimer KJ, Harrison TW, Tang Y, et al. Plasma concentrations of inhaled corticosteroids in relation to airflow obstruction in asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:412-9.
 - 44 Lamberts SW. Hereditary glucocorticoid resistance. *Ann Endocrinol (Paris)* 2001;62:164-7.
 - 45 Van Staa TP, Cooper C, Leufkens HGM, et al. Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. *J Bone Miner Res* 2003;18:913-8.
 - 46 Allen DB. Effects of inhaled steroids on growth, bone metabolism and adrenal function. *Expert Rev Respir Med* 2007;1:65-74.
 - 47 Panickar JR, Bhatnagar N, Grigg J. Exhaled nitric oxide after a single dose of intramuscular triamcinolone in children with difficult to control asthma. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:573-8.
 - 48 Panickar JR, Kenia P, Silverman M, et al. Intramuscular triamcinolone for difficult asthma. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:421-5.
 - 49 Chang TW, Wu PC, Hsu CL, et al. Anti-IgE antibodies for the treatment of IgE-mediated allergic diseases. *Adv Immunol* 2007;93:63-119.
 - 50 Malveaux FJ, Conroy MC, Adkinson NF, et al. IgE receptors on human basophils. Relationship to serum IgE concentration. *J Clin Invest* 1978;62:176-81.
 - 51 Kubo S, Matsuoka K, Taya C, et al. Drastic upregulation of FcεRI on mast cells is induced by IgE binding through stabilization and accumulation of FcεRI on the cell surface. *J Immunol* 2001;167:3427-34.
 - 52 MacGlashan D. Loss of receptors and IgE in vivo during treatment with anti-IgE antibody. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1472-4.
 - 53 Hendeles L, Sorkness CA. Anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab for asthma. *Ann Pharmacother* 2007;41:1397-410.
 - 54 Lin H, Boesel KM, Griffith DT, et al. Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FcεRI on basophils. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:297-302.
 - 55 MacGlashan DW, Bochner BS, Adelman DC, et al. Down-regulation of FcεRI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997;158:1438-45.
 - 56 Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan D, et al. Omalizumab-induced reductions in mast cell FcεRI expression and function. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:527-30.
 - 57 Liu J, Lester P, Builder S, et al. Characterization of complex formation by humanized anti-IgE monoclonal antibody and monoclonal human IgE. *Biochemistry* 1995;34:10474-82.
 - 58 European Medicines Agency. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000606/human_med_001162.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
 - 59 Licari A, Marseglia A, Caimmi S, et al. Omalizumab in children. *Ped Drugs* 2014;16:491-502.
 - 60 Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001;108:E36.
 - 61 Berger W, Gupta N, McAlary M, et al. Evaluation of long-term safety of the anti-IgE antibody, omalizumab, in children with allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:182-8.
 - 62 Lanier B, Bridges T, Kulus M, et al. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1210-6.
 - 63 Kulus M, Hébert J, Garcia E, et al. Omalizumab in children with inadequately controlled severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1285-93.
 - 64 Busse WW, Morgan WJ, Gergen PJ, et al. Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N Engl J Med* 2011;364:1005-15.
 - 65 Deschildre A, Marguet C, Salleron J, et al. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J* 2013;42:1224-33.
 - 66 Normansell R, Walker S, Milan SJ, et al. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD003559.
 - 67 Bisgaard H, Le Roux P, Bjämer D, et al. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006;130:1733-43.
 - 68 Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. A systematic review of long-acting β₂-agonists versus higher doses of inhaled corticosteroids in asthma. *Pediatrics* 2012;130:e650-7.
 - 69 Cates C. The safety of regular long-acting beta₂-agonists in children with asthma: an overview of Cochrane reviews. *Paediatr Respir Rev* 2013;14:25-6.
 - 70 Drazen JM, O'Byrne PM. Risks of long-acting beta-

- agonists in achieving asthma control. *N Engl J Med* 2009;360:1671-2.
- ⁷¹ Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, et al. Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Thorax* 2010;65:39-43.
- ⁷² Yasui K, Hu B, Nakazawa T, et al. Theophylline accelerates human granulocyte apoptosis not via phosphodiesterase inhibition. *J Clin Invest* 1997;100:1677-84.
- ⁷³ Yasui K, Agematsu K, Shinozaki K, et al. Theophylline induces neutrophil apoptosis through adenosine A2A receptor antagonism. *J Leukoc Biol* 2000;67:529-35.
- ⁷⁴ Kidney J, Dominguez M, Taylor PM, et al. Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1907-14.
- ⁷⁵ Cosío BG, Mann B, Ito K, et al. Histone acetylase and deacetylase activity in alveolar macrophages and blood monocytes in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:141-7.
- ⁷⁶ Derks MG, Koopmans RP, Oosterhoff E, et al. Prevention by theophylline of beta-2-receptor down regulation in healthy subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2000;25:179-88.
- ⁷⁷ Wark PAB, Grissell T, Davies B, et al. Diversity in the bronchial epithelial cell response to infection with different rhinovirus strains. *Respirology* 2009;14:180-6.
- ⁷⁸ Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nat Med* 2006;12:1023-6.
- ⁷⁹ Edwards MR, Regamey N, Vareille M, et al. Impaired innate interferon induction in severe therapy resistant atopic asthmatic children. *Mucosal Immunol* 2013;6:797-806.
- ⁸⁰ Sykes A, Macintyre J, Edwards MR, et al. Rhinovirus-induced interferon production is not deficient in well controlled asthma. *Thorax* 2014;69:240-6.
- ⁸¹ Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013;68:322-9.
- ⁸² Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med* 2013;368:1791-9.



La funzione di barriera della cute e i suoi difetti nella dermatite atopica

Federica De Marchi¹
Laura Colavita²
Pasquale Comberiatì¹
Diego Peroni³

¹ Clinica Pediatrica, Università di Verona; ² Clinica Pediatrica, Università di Messina; ³ Clinica Pediatrica, Università di Ferrara

Parole chiave
dermatite atopica,
barriera cutanea, xerosi

Abstract

La Dermatite Atopica (DA) è una malattia infiammatoria pruriginosa della cute a carattere cronico-recidivante, in cui la xerosi rappresenta uno degli elementi distintivi. Ed è proprio dallo studio della xerosi cutanea (tramite corneometria, che valuta il contenuto d'acqua dello strato corneo, e Tewametry, che quantifica la perdita transepidermica di acqua) che l'attenzione degli studiosi si è rivolta sempre più verso alterazioni della barriera cutanea come momento eziopatogenetico importante della DA e che possono essere sia secondarie alla flogosi cronica locale che di natura genetica. Tali alterazioni cutanee del contenuto e della perdita di acqua sono state infatti riscontrate non solo in corrispondenza delle lesioni attive ma anche nella restante cute integra del soggetto affetto da DA. Ciò è a supporto dell'ipotesi che un primitivo difetto di barriera, generalizzato all'intera superficie cutanea, possa costituire un fattore determinante nella genesi della DA. Questa è dunque da inquadrare come il prodotto di una complessa interazione tra alterazioni immunologiche e difetto di funzione della barriera cutanea, che solo comprendendo a fondo consentirà lo sviluppo di strategie terapeutiche sempre più efficaci.

La dermatite atopica (DA) è la malattia infiammatoria cutanea più frequente dell'età pediatrica. Essa si caratterizza per una condizione di xerosi cutanea diffusa, cui si sovrappongono con andamento cronico recidivante riacutizzazioni in forma di lesioni eczematose estremamente pruriginose.

Data l'assoluta rilevanza della patologia, che influenza pesantemente la qualità di vita dei pazienti e dei loro familiari, non stupisce la quantità e l'entità degli sforzi compiuti negli ultimi decenni per comprenderne i meccanismi fisiopatologici. Negli anni '90 Elias e Taïeb sono stati tra i primi a suggerire l'importanza del deficit di barriera cutanea quale *primum movens* della condizione^{1,2}, in un panorama scientifico che tendeva invece a ricondurre la genesi della DA ad alterazioni di tipo immunologico, delle quali la situazione cutanea veniva considerata una semplice conseguenza³. Ancora oggi non si è esaurito il confronto tra la loro *outside-inside hypothesis* e la storica *inside-outside hypothesis* di spiegazione patogenetica della malattia, e non è chiaro quale delle due teorie meglio si presti a descrivere la realtà dei fatti. Molto probabilmente la verità deriva da un intreccio di entrambi i meccanismi⁴, e l'eziologia della DA è dunque da intendersi il prodotto di una complessa interazione tra alterazione delle risposte immunologiche e difetto di funzione della barriera cutanea.

Nell'ottica di una migliore comprensione sia della fisiopatologia della DA, sia delle strategie terapeutiche più adatte a fronteggiare le sue cause scatenanti, particolare interesse suscita quindi lo studio della cute atopica e dell'alterazione dei suoi componenti.

Corrispondenza

Diego Peroni
Clinica Pediatrica, Ospedale
Sant'Anna, Università di Ferrara
via A. Moro 8, 44122 Cona (FE)
E-mail: perodiego@gmail.com

La barriera cutanea

La cute, costituendo il rivestimento più esterno del corpo umano, svolge l'essenziale funzione di formare una barriera tra l'interno dell'organismo e l'ambiente. Quest'attività è resa possibile da una varietà di meccanismi protettivi di tipo sia fisico, sia chimico, sia immunologico ⁵.

Strutturalmente la barriera offerta dalla cute risiede in gran parte nel suo strato corneo,⁶ anche se la parte nucleata dell'epidermide dà comunque un contributo importante alla sua generazione (come testimoniato dalla gravità dei disturbi che originano dalla sua compromissione, quali pemfigo volgare, necrolisi tossica epidermica o ustioni di grado severo) ⁵.

Lo strato corneo è lo strato più esterno dell'epidermide, di cui rappresenta i $\frac{3}{4}$ dello spessore complessivo; esso regola il *transepidermal water loss* (TEWL), blocca la penetrazione di diverse sostanze potenzialmente nocive, ed offre protezione nei confronti di lesioni e abrasioni. L'immagine di un muro di mattoni si presta bene a rappresentare la sua struttura: i mattoni simboleggiano i corneociti, l'armatura i corneodesmosomi, e la malta i lipidi lamellari ⁷.

I corneociti sono le cellule derivanti dalla differenziazione terminale dei cheratinociti epidermici. Il loro processo di maturazione passa attraverso una serie di modificazioni, che includono la progressiva perdita degli organelli intracellulari a favore di un accumulo di filamenti allineati di cheratina nel citoplasma, e la sostituzione della membrana plasmatica con il cosiddetto *cornified envelope*, uno strato proteico spesso ed insolubile composto da proteine strutturali (loricrina, involucrina, filaggrina) e piccole *proline-rich proteins* ⁸. Tutto questo contribuisce a dare alle cellule la caratteristica forma rigida e appiattita.

Lo strato corneo consiste in 20-30 filiere di corneociti, nelle quali ogni cellula risulta unita alle limitrofe dai corneodesmosomi, strutture specializzate costituite da corneodesmosina e glicoproteine transmembrana della famiglia delle caderine (desmogleina, desmocollina), che sul versante extracellulare si interfacciano con le analoghe proteine delle cellule adiacenti, e sul versante citoplasmatico prendono contatto con il citoscheletro di cheratina attraverso placche proteiche costituite da placoglobina, desmoplachina e placofillina ⁹. Gli spazi residui tra un corneocita e l'altro sono infine infarciti di una matrice lipidica idrofobica costituita da lamelle di ceramidi, *free fatty acids* (FFAs), colesterolo e esteri

del colesterolo, prodotti dai cheratinociti in maturazione ¹⁰.

Lo strato corneo è un organo dinamico: man mano che la maturazione dei cheratinociti procede dallo strato basale verso lo strato granuloso dell'epidermide, i corneociti vengono sospinti in superficie e vanno incontro ad eliminazione, per lasciare posto alle cellule più giovani immediatamente sottostanti. Il processo di desquamazione è il risultato di un fine equilibrio tra proliferazione delle cellule basali e perdita dei corneociti superficiali (tale per cui l'epidermide mantenga uno spessore costante), e tra distacco dei corneociti superficiali e mantenimento dell'integrità di barriera (tale da permettere il ricambio cellulare lasciando la cute sufficientemente intatta da impedire l'ingresso nell'organismo di sostanze estranee) ¹¹.

La precisa regolazione di questo complesso meccanismo avviene grazie ad un esteso *network* di proteasi e inibitori di proteasi prodotti dai cheratinociti e riversati nello spazio extracellulare. Le proteasi svolgono l'importante funzione di distruggere i corneodesmosomi, consentendo ai corneociti di desquamare ¹². Le più importanti sono le serin proteasi, tra cui l'enzima chimotriptico dello strato corneo (SCCE/KLK7) ¹³, l'enzima triptico dello strato corneo (SCTE/KLK5) ¹³ e la peptidasi correlata alla callicreina 14 (KLK14) ¹⁴, prodotte in forma di pro-enzimi attivati dalla rimozione dei rispettivi pro-peptidi iniziata da KLK5, capace di auto-attivazione, e con attività ottimale a pH alcalino. Altre proteasi coinvolte includono le cistein proteasi catepsina L2 e catepsina L-simile, e l'aspartato proteasi catepsina D, tutte con attività ottimale a pH acido. L'azione di questi enzimi è mantenuta su livelli adeguati grazie al fine controllo operato da specifici inibitori: ad esempio numerosi inibitori delle serin proteasi di cui il più importante è il *lymphoepithelial Kazal-type 5 inhibitor* (LEKTI) ¹⁵, e gli inibitori delle cistein proteasi cistatina A e cistatina M/E ¹⁶. Accanto a questi enzimi si ricorda poi la presenza di diverse lipasi, quali la β -glucocerebrosidasi, la sfingomielinasi acida, la fosfolipasi A₂ e la steroide solfatasi, che vengono rilasciate dai corneociti per provvedere alla creazione dei componenti elementari della matrice lamellare lipidica ¹⁷.

Gli strati epidermici più profondi contribuiscono infine alla protezione dagli agenti esterni e dall'eccessiva perdita transepidermica di acqua grazie alle *tight junctions* e a tutti gli altri tipi di giunzioni che

uniscono i cheratinociti tra loro, e alle proteine citoscheletriche, che conferiscono solidità alla struttura cellulare ⁵.

Oltre alla protezione più strettamente meccanica di cui si è sinora discusso, la cute attua anche meccanismi di difesa di altro tipo.

Il suo pH acido figura senza dubbio tra questi, svolgendo un importante effetto antimicrobico e partecipando alla regolazione dell'attività delle proteasi e dei loro inibitori. Esso è mantenuto sul suo valore normale di 5.4-5.9 ¹⁸ grazie ad una commistione di fattori esogeni (metaboliti microbici, FFAs di origine pilo-sebacea, amminoacidi e acido lattico derivati dalle ghiandole eccrine), ma soprattutto endogeni (sottoprodotti della

cheratinizzazione, FFAs originati dall'idrolisi dei fosfolipidi per opera della fosfolipasi A₂, attività dello scambiatore sodio-idrogenioni) ¹⁹.

Inoltre a livello cutaneo si localizzano stabilmente elementi del sistema immunitario, pronti ad attivarsi e reagire in prima istanza ad insulti di varia natura che riuscissero a superare l'ostacolo anatomico. Per l'immunità innata si annoverano fattori solubili quali lipidi, acidi, enzimi idrolitici e peptidi antimicrobici (-defensina 2 e LL-37, peptide carbossiterminale della catelicidina), e fattori cellulari come i macrofagi ⁸; l'immunità adattativa comprende invece i suoi elementi umorali e cellulari attivati dal riconoscimento di specifici antigeni estranei (Tab. I) ⁸.

Tabella I. Componenti della barriera cutanea.

Barriera FISICA		
Epidermide	è	strato corneo
		<ul style="list-style-type: none"> • corneociti • corneodesmosomi • matrice lipidica idrofobica
	è	strati nucleati
		<ul style="list-style-type: none"> • cheratinociti • giunzioni cellulari
Barriera CHIMICA		
pH acido		
Barriera IMMUNOLOGICA		
Immunità innata	è	fattori solubili (lipidi, acidi, enzimi idrolitici, peptidi antimicrobici)
	è	fattori cellulari (monociti/macrofagi)
Immunità adattativa	è	elementi umorali (anticorpi)
	è	elementi cellulari (linfociti T)

I difetti della cute atopica

Nei pazienti con DA possono essere individuate alterazioni a carico di molti degli elementi descritti sino a questo punto. Il deficit della funzione di barriera cutanea che ne risulta rende la pelle molto più permeabile da un lato all'acqua, che fuoriesce dall'organismo, e dall'altro agli agenti estranei, che penetrano nell'epidermide e innescano una reazione infiammatoria, contribuendo a mantenere ed esacerbare il deterioramento cutaneo^{20 21}.

I difetti dei diversi componenti della barriera cutanea possono dipendere da fattori di tipo sia genetico, sia ambientale. Numerose mutazioni a carico di vari geni strutturali dei cheratinociti sono state viste correlare con la presenza di DA.

La più sicura associazione finora identificata è quella con il gene FLG²², che mappa sul cromosoma 1q21, all'interno dell'*epithelial differentiation complex* (EDC), denso cluster di geni implicati nella differenziazione terminale dei cheratinociti²³. Esso codifica la filaggrina, una proteina chiave per la formazione dello strato corneo della cute: il suo precursore, la profilaggrina, viene sintetizzato ed immagazzinato all'interno dei granuli cheratoinali dello strato granuloso dell'epidermide, per poi andare incontro a defosforilazione e processamento proteolitico alla transizione con lo strato corneo; dal suo clivaggio originano 10-12 monomeri di filaggrina, che legando il citoscheletro di cheratina, conferiscono la caratteristica forma appiattita ai corneociti. I monomeri vengono poi progressivamente degradati, dando luogo ad amminoacidi liberi, acido urocanico (UCA) ed acido pirrolidincarbossilico (PCA), che funzionano da emollienti naturali, mantengono il pH acido della pelle, e svolgono un ruolo antimicrobico. Il gene FLG risulta mutato in una percentuale variabile dal 20% al 50% dei soggetti affetti da DA²⁴, e sono stati identificati più di 40 diversi alleli, dei quali R501X e 2282del4 sono quelli di più frequente riscontro²². Impedendo la corretta sintesi o il regolare funzionamento della filaggrina, le mutazioni determinano una modificazione nella forma delle cellule (non più appiattite), e di conseguenza la distruzione dell'organizzazione lamellare dello spazio extracellulare; inoltre, la mancata produzione degli osmoliti derivanti dal clivaggio della proteina contribuisce all'aumento del TEWL e alla diminuzione dell'idratazione dello strato corneo, nonché all'aumento del pH cutaneo. Nei soggetti con forme normali del gene FLG, il contesto

infiammatorio che caratterizza la DA può comunque determinare un'alterazione della filaggrina, con riduzione dei livelli della stessa in risposta alle citochine Th2 IL-4 ed IL-13²⁵, e quindi corneociti in ogni caso anormali.

Alterazioni di altri geni codificanti componenti più o meno importanti dello strato corneo possono associarsi con la comparsa di DA. Tra queste, ad esempio, le proteine S-100 ornerina e filaggrina-2 (membri dell'EDC simili alla filaggrina)²⁶, la proteina SPRR3 (precursore del *cornified envelope*, che se iperespressa sembrerebbe impedire l'ordinata e corretta organizzazione delle lamelle della matrice lipidica)²⁷, e il collagene XXIX²⁸. Le alterazioni proprie della cute atopica non risparmiano il suo profilo lipidico: i lipidi totali sono ridotti in quantità, presentano un processo di maturazione anormale, e vanno incontro a un alterato metabolismo⁸. Ciò risulta vero in particolar modo per i ceramidi, la cui scarsità nello strato corneo di individui affetti da DA può essere spiegata da un deficit di enzimi sintetici²⁹, da una *downregolazione* degli stessi causata dalle citochine Th2 IL-4 e IL-13³⁰, o dalla presenza di ceramidasi di origine batterica³¹. Anche gli acidi grassi liberi sono colpiti, nella misura in cui le loro catene tendono ad essere più corte del normale per ridotta attività delle elongasi ELOVL1 e ELOVL4 su base genetica o infiammatoria^{32 33}. Tutto questo produce ovviamente anomalie nell'organizzazione della matrice lamellare dello strato corneo.

Studi molto recenti hanno però evidenziato che non solo difetti di componenti organici dello strato corneo, ma anche mutazioni che compromettono il corretto metabolismo cellulare possono predisporre alla malattia. Molto importante in questo senso è risultata l'identificazione della matrigna, codificata dal gene TMEM79; questa proteina, localizzata a livello dell'apparato di Golgi dei cheratinociti dello strato granuloso, interviene nel processo di secrezione dei corpi lamellari, le vescicole attraverso le quali vengono riversati nello spazio extracellulare lipidi, peptidi antimicrobici, enzimi e relativi inibitori. Mutazioni missenso e nonsense della matrigna sembrano ricorrere in pazienti affetti da DA con geni FLG normali^{34 35}.

La cute atopica è poi caratterizzata da un marcato assottigliamento dello strato corneo: i corneodesmosomi e le proteine di adesione intercellulare tendono ad andare incontro ad una precoce distruzione, portando la desquamazione a livelli non più compensati

dal tasso di proliferazione dei cheratinociti basali⁸. Questa condizione può essere conseguenza di un'eccessiva attività proteasica, le cui cause devono essere ricercate in diversi meccanismi. Una significativa abbondanza di questi enzimi può ad esempio derivare da mutazioni che rendano più stabili i loro mRNA e ne incrementino quindi la traduzione³⁶, o dalla stimolazione operata dal contatto della cute con fattori ambientali irritanti. Tuttavia anche la presenza di proteasi secondarie (quali quelle prodotte dalle cellule dell'infiltrato infiammatorio, come la chimasi mastocitaria, MCC)³⁷ o di proteasi esogene (quali quelle derivate dallo *S. aureus* o dai dermatofagoidi)³⁸ può rendere conto di questa eccessiva attività. Deve parimenti essere tenuta in considerazione la possibilità di un ridotto funzionamento degli inibitori delle proteasi, causato magari da una mutazione genetica di questi ultimi: significative associazioni sono state identificate tra DA e mutazioni di SPINK5, codificante LEKTI³⁹, o di CSTA, codificante la cistatina A⁴⁰. Non da ultimo, la possibilità di un'amplificazione dell'attivazione di questi enzimi nel contesto del pH lievemente alcalino dell'epidermide dei soggetti con DA, legato all'assenza di elementi acidificanti quale l'UCA derivato dalla filaggrina, o all'utilizzo di saponi e detergenti a pH neutro-alcalino (Fig. 1)²⁰.

Infine alterazioni possono riscontrarsi anche a livello degli elementi del sistema immunitario che come si è detto si delocalizzano stabilmente a livello cutaneo. Nell'ambito dell'immunità innata sono coinvolti ad esempio i geni codificanti i TLR2 e 9 implicati nel riconoscimento di antigeni virali e batterici^{41 42} il gene codificante la molecola di trasduzione del segnale *Nucleotide-binding Oligomerization Domain containing protein 1* (NOD1) con il suo *Caspase Recruitment Domain 4* (CARD4)⁴³, ed i geni codificanti peptidi antimicrobici quali catelicidina e β -defensine⁴⁴. Le mutazioni a carico di geni dell'immunità acquisita contribuiscono invece globalmente alla deviazione delle risposte immunitarie in senso Th2, e riguardano tra gli altri i geni IL4 e IL13 codificanti le citochine Th2 IL-4 e IL-13⁴⁵, il gene codificante il *Signal Transducer and Activator of Transcription 6* (STAT6), importante nella differenziazione dei linfociti Th2 e nello *switch* di classe delle immunoglobuline⁴⁶, ed il gene FCER1B codificante il recettore ad alta affinità per le IgE Fc ϵ RI⁴⁷.

La valutazione dell'integrità della barriera cutanea

Alla luce di quanto si è sinora affermato, si comprende come sia fondamentale avere a disposizione degli strumenti che permettano una valutazione oggettiva della funzione di barriera cutanea per uno studio completo dei soggetti affetti da DA. Tewametria e corneometria si inseriscono proprio in questo contesto, come metodi tra di loro integrativi e complementari per lo studio dell'epidermide e del suo strato corneo.

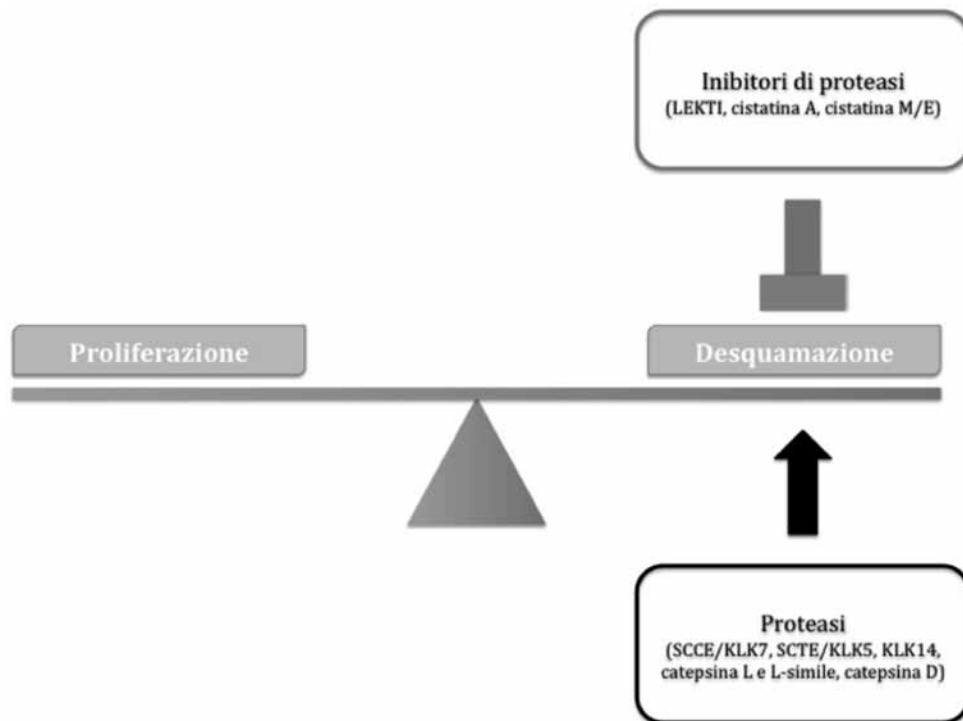
La tewametria misura il TEWL, cioè la perdita transepidermica di acqua, ovvero la quantità di acqua che attraversa i vari strati dell'epidermide e viene rilasciata sulla superficie cutanea. Una barriera cutanea integra, bloccando la fuoriuscita di acqua e ioni, contribuisce al mantenimento dell'omeostasi idroelettrolitica dell'organismo e si associa a bassi valori di TEWL (0-15 g/m²/h); alti valori di TEWL indicano invece una maggior perdita di liquidi, e dunque un minor potere protettivo della barriera cutanea, come nel caso di una pelle esposta a fattori chimici o fisici, o affetta da processi patologici di varia natura, quale ad esempio la DA⁴⁸.

La corneometria permette invece di misurare il contenuto idrico dello strato corneo. Il *corneometer* è un misuratore di capacitance a bassa frequenza, il cui funzionamento si fonda sul principio secondo il quale la costante dielettrica (indice della polarizzabilità di un materiale) dello strato corneo della cute è essenzialmente proporzionale al suo contenuto di acqua, dato che i suoi componenti organici presentano una conduttività elettrica molto inferiore a quella dell'acqua stessa; in altre parole, quanto più la pelle è idratata, tanto più lo strato corneo diventa un buon conduttore di corrente. Valori elevati di corneometro sono dunque caratteristici di una cute normoidratata (> 40 u), mentre valori progressivamente ridotti indicano gradi tendenzialmente maggiori di xerosi⁴⁸.

TEWL e corneometro sono intimamente connessi tra loro. I due strumenti misurano infatti aspetti diversi di un'unica realtà: l'acqua in transito e l'idratazione della cute dipendono entrambe dalla funzione di barriera cutanea, della quale questi due parametri sono i migliori rappresentanti.

Valori aumentati di TEWL e ridotti di contenuto idrico rispecchiano una maggiore compromissione della barriera cutanea, caratterizzando ad esempio la cute

A



B

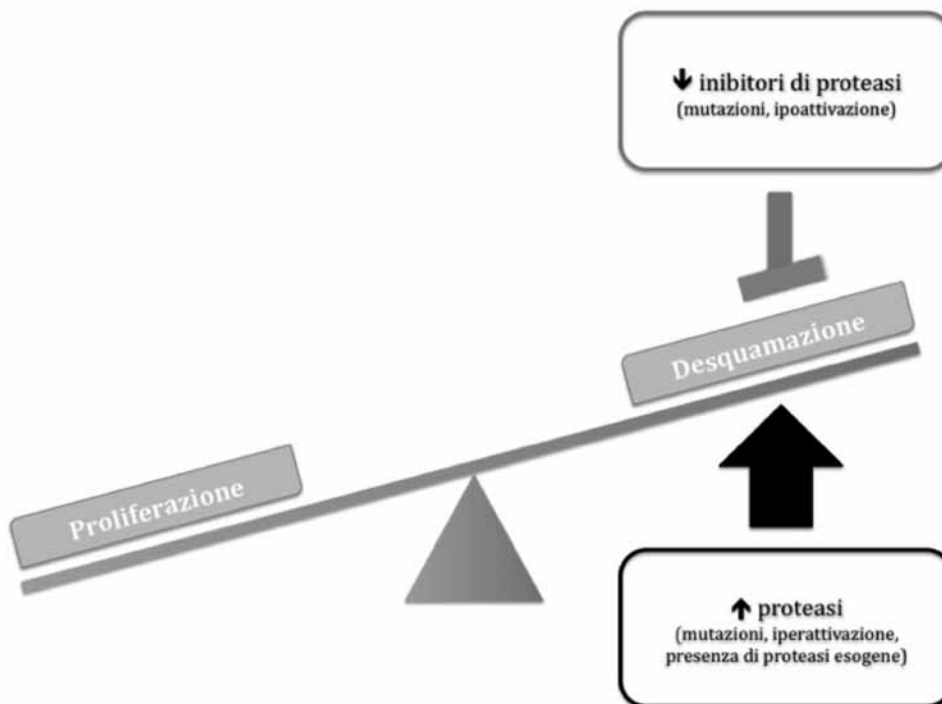


Figura 1. Equilibrio enzimatico alla base del normale turnover dei cheratinociti (A) e gli squilibri nel rinnovamento dello strato corneo nella cute atopica (B).

eczematosa dei soggetti con DA. Studi che hanno utilizzato queste due misurazioni come approfondimento diagnostico di quest'ultima malattia hanno evidenziato una correlazione tra l'alterazione di TEWL e corneometro e la severità clinica del disturbo^{48,49}. Molte ricerche hanno poi rilevato anche a livello della cute apparentemente libera da lesioni dei soggetti con DA una maggiore perdita transepidermica di acqua e una minore idratazione dello strato corneo rispetto alla cute di individui non affetti dalla stessa patologia, validando in questo modo l'ipotesi che i soggetti colpiti da DA siano portatori di un primitivo difetto di barriera, generalizzato all'intera superficie cutanea^{50,51}.

Bibliografia

- 1 Elias PM, Wood LC, Feingold KR. Epidermal pathogenesis of inflammatory dermatoses. *Am J Contact Dermatol* 1999;10:119-26.
- 2 Taieb A. Hypothesis: from epidermal barrier dysfunction to atopic disorders. *Contact Dermatitis* 1999;41:177-80.
- 3 Leung DY. Atopic dermatitis: new insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:860-76.
- 4 Wolf R, Wolf D. Abnormal epidermal barrier in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2012;30:329-34.
- 5 Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol* 2008;17:1063-72.
- 6 Elias PM. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol* 2005;125:183-200.
- 7 Elias MD, Peter M. Epidermal lipids, barrier function and desquamation. *J Invest Dermatol* 1983;80(Suppl):44s-9s.
- 8 Levin J, Friedlander SF, Del Rosso JQ. Atopic dermatitis and the stratum corneum: Part 1-3. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013;6:16-44.
- 9 Ishida-Yamamoto A, Igawa S. The biology and regulation of corneodesmosomes. *Cell Tissue Res* 2014;19.
- 10 Elias PM. Structure and function of the stratum corneum extracellular matrix. *J Invest Dermatol* 2012;132:2131-3.
- 11 Milstone LM. Epidermal desquamation. *J Dermatol Sci* 2004;36:131-40.
- 12 Suzuki Y, Nomura J, Koyama J, et al. The role of proteases in stratum corneum: involvement in stratum corneum desquamation. *Arch Dermatol Res* 1994;286:369-75.
- 13 Caubet C, Jonca N, Brattsand M, et al. Degradation of corneodesmosome protein by two serine proteases of the kallikrein family, SCTE/KLK5/hK5 and SCCE/KLK7/hK7. *J Invest Dermatol* 2004;122:1235-44.
- 14 Brattsand M, Stefansson K, Lundh C, et al. A proteolytic cascade of kallikreins in the stratum corneum. *J Invest Dermatol* 2005;124:198-203.
- 15 Deraison C, Bonnart C, Lopez F, et al. LEKTI fragments specifically inhibit KLK5, KLK7, and KLK14 and control desquamation through a pH-dependent interaction. *Mol Biol Cell* 2007;18:3607-19.
- 16 Zeeuwen PL, Van Vlijmen-Willems IM, Jensen BJ, et al. Cystatin M/E expression is restricted to differentiated epidermal keratinocytes and sweat glands: a new skin-specific proteinase inhibitor that is a target for cross-linking by transglutaminase. *J Invest Dermatol* 2001;116:693-701.
- 17 Breiden B, Sandhoff K. The role of sphingolipid metabolism in cutaneous permeability barrier formation. *Biochim Biophys Acta* 2014;1841:441-52.
- 18 Braun-Falco O, Korting HC. Der normale pH-Wert der Haut. *Hautarzt* 1986;3:126-9.
- 19 Rippke F, Schreiner V, Schwanzitz HJ. The acidic milieu of the horny layer: new findings on the physiology and pathophysiology of the skin pH. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:261-72.
- 20 Cork MJ, Danby SG, Vasilopoulos Y, et al. Epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2009;129:1892-908.
- 21 Elias PM, Wakefield JS. Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:781-91.
- 22 Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006;38:441-6.

- 23 Kypriotou M, Huber M, Hohl D. The human epidermal differentiation complex: cornified envelope precursors, S100 proteins and the 'fused genes' family. *Exp Dermatol* 2012;21:643-9.
- 24 O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, et al. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:689-93.
- 25 Howell MD, Kim BE, Gao P, et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:150-5.
- 26 Pellerin L, Henry J, Hsu CY, et al. Defects of filaggrin-like proteins in both lesional and nonlesional atopic skin. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1094-102.
- 27 Marenholz I, Rivera VA, Esparza-Gordillo J, et al. Association screening in the epidermal differentiation complex (EDC) identifies an SPRR3 repeat number variant as a risk factor for eczema. *J Invest Dermatol* 2011;131:1644-9.
- 28 Soderhall C, Marenholz I, Kerscher T, et al. Variants in a novel epidermal collagen gene (COL29A1) are associated with atopic dermatitis. *PLoS Biol* 2007;5:e242.
- 29 Imokawa G. A possible mechanism underlying the ceramide deficiency in atopic dermatitis: expression of a deacylase enzyme that cleaves the N-acyl linkage of sphingomyelin and glucosylceramide. *J Dermatol Sci* 2009;55:1-9.
- 30 Hatano Y, Adachi Y, Elias PM, et al. The Th2 cytokine, interleukin-4, abrogates the cohesion of normal stratum corneum in mice: implications for pathogenesis of atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2013;22:30-5.
- 31 Ohnishi Y, Okino N, Ito M, et al. Ceramidase activity in bacterial skin flora as a possible cause of ceramide deficiency in atopic dermatitis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6:101-4.
- 32 Janssens M, van Smeden J, Gooris GS, et al. Increase in short-chain ceramides correlates with an altered lipid organization and decreased barrier function in atopic eczema patients. *J Lipid Res* 2012;53:2755-66.
- 33 Tawada C, Kanoh H, Nakamura M, et al. Interferon-gamma decreases ceramides with long-chain fatty acids: possible involvement in atopic dermatitis and psoriasis. *J Invest Dermatol* 2014;134:712-8.
- 34 Saunders SP, Goh CS, Brown SJ, et al. Tmem79/Matt is the matted mouse gene and is a predisposing gene for atopic dermatitis in human subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1121-9.
- 35 Sasaki T, Shiohama A, Kubo A, et al. A homozygous nonsense mutation in the gene for Tmem79, a component for the lamellar granule secretory system, produces spontaneous eczema in an experimental model of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1111-20.e4.
- 36 Vasilopoulos Y, Cork MJ, Murphy R, et al. Genetic association between an AACC insertion in the 3'UTR of the stratum corneum chymotryptic enzyme gene and atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2004;123:62-6.
- 37 Badertscher K, Bronnimann M, Karlen S, et al. Mast cell chymase is increased in atopic dermatitis but not in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2005;296:503-6.
- 38 Cork MJ, Robinson DA, Vasilopoulos Y, et al. New perspectives on epidermal barrier dysfunction in atopic dermatitis: gene-environment interactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:3-21.
- 39 Fortugno P, Furio L, Teson M, et al. The 420K LEKTI variant alters LEKTI proteolytic activation and results in protease deregulation: implications for atopic dermatitis. *Hum Mol Genet* 2012;21:4187-200.
- 40 Lee YA, Wahn U, Kehrt R, et al. A major susceptibility locus for atopic dermatitis maps to chromosome 3q21. *Nat Genet* 2000;26:470-3.
- 41 Ahmad-Nejad P, Mrabet-Dahbi S, Breuer K, et al. The Toll-like receptor 2 R753Q polymorphism defines a subgroup of patients with atopic dermatitis having severe phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:565-7.
- 42 Novak N, Yu CF, Bussmann C, et al. Putative association of a TLR9 promoter polymorphism with atopic eczema. *Allergy* 2007;62:766-72.
- 43 Weidinger S, Klopp N, Rummeler L, et al. Association of NOD1 polymorphisms with atopic eczema and related phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:177-84.
- 44 Howell MD, Wollenberg A, Gallo RL, et al. Cathelicidin deficiency predispose to eczema herpeticum. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:836-41.
- 45 He JQ, Chan-Yeung M, Becker AB, et al. Genetic variants of the IL13 and IL4 genes and atopic diseases in at-risk children. *Genes Immun* 2003;4:385-9.
- 46 Weidinger S, Klopp N, Wagenpfeil S, et al. Association of a STAT 6 haplotype with elevated serum IgE levels in a population based cohort of white adults. *J Med Genet* 2004;41:658-63.
- 47 Weidinger S, Gieger C, Rodriguez E. Genome-wide scan on total serum IgE levels identifies FCER1A as novel susceptibility locus. *PLoS Genet* 2008;4:1-9.
- 48 Holm EA, Wulf HC, Thomassen L, et al. Instrumental assessment of atopic eczema: Validation of transepidermal water loss, stratum corneum hydration, erythema, scaling, and edema. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:772-80.
- 49 Seidenari S, Giusti G. Objective assessment of the skin of children affected by atopic dermatitis: a study of pH, capacitance and TEWL in eczematous and clinically uninvolved skin. *Acta Derm Venereol* 1995;75:429-33.

- ⁵⁰ Polańska A, Dańczak-Pazdrowska , Silny W, et al. Non-lesional skin in atopic dermatitis is seemingly healthy skin – observations using noninvasive methods. *Videosurgery Miniinv* 2013;8:192-9.
- ⁵¹ Gupta J, Grube E, Ericksen MB, et al. Inherently defective skin barrier function in children with atopic dermatitis correlates with disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:725-30.



Le prove allergologiche: Skin Prick Test

Stefania Arasi¹
Giovanni Pajno¹
Elisabetta Calamelli²
Ahmad Kantar³

¹ Clinica Pediatrica, Università di Messina; ² Clinica Pediatrica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università Bologna; ³ Centro Pediatrico dell'Asma e della Tosse, Bergamo

Parole chiave

skin prick test, allergologia, pediatria

Perché fare gli Skin Prick Test?

Gli Skin Prick Test sono prove allergiche cutanee di semplice esecuzione ed indolori. Sono utili al medico per valutare un'eventuale condizione di allergia di vostro figlio verso un'ampia gamma di sostanze che possono provocare allergia (allergeni).

In generale, sono particolarmente affidabili per la diagnosi di allergie a sostanze inalanti (ad es. pollini, peli di animali domestici, acari della polvere) e sono anche utili per la diagnosi di allergie alimentari.

Questi test possono essere effettuati a qualunque età, anche nei bambini molto piccoli.

Cosa fare prima del test?

L'unica misura da adottare prima di eseguire gli Skin Prick Test riguarda la sospensione, pochi giorni prima del test, dei farmaci che possono alterare i risultati (ad es. antistaminici e alcuni sedativi della tosse) o che, al contrario, possono ridurre l'efficacia di farmaci in caso di emergenza (ad es. farmaci che agiscono su cuore e pressione sanguigna chiamati beta-bloccanti), che tuttavia non si usano quasi mai nei bambini.

Pertanto, fornite una lista completa dei farmaci assunti da vostro figlio al medico perché vi indichi se e quale farmaco sospendere in previsione del test.

Non è necessario il digiuno il giorno dell'esame.

Come si esegue il test?

Dopo che il medico avrà raccolto insieme a voi la storia clinica del vostro bambino si potrà procedere all'esecuzione del test.

- Il test si effettua utilizzando per ciascun allergene una goccia di estratto sterilizzato ed una lancetta sterile monouso.
- Solitamente i test sono effettuati sulla parte volare dell'avambraccio; nel bambino piccolo o in caso di aree di eczema l'operatore può decidere di effettuarli in altra sede (es. il dorso o la coscia).
- L'operatore segnerà con una penna i diversi allergeni sulla cute del bambino e deporrà una goccia di estratto allergenico in corrispondenza del relativo segno.
- Con la lancetta, penetrando la goccia di ciascun allergene, pungerà, quin-

Corrispondenza

A. Kantar
Centro Pediatrico dell'Asma
e della Tosse, Bergamo
E-mail: Kantar@tin.it



Figura 1. Esecuzione del test.

di, la cute molto superficialmente senza provocare generalmente sanguinamento né dolore (Fig. 1).

- Occorrono circa 2-3 minuti per l'applicazione degli allergeni.
- Il test potrebbe causare lieve fastidio e/o prurito. Il bambino non dovrà toccare l'area del test. Si potrà soffiare delicatamente sulla zona interessata per alleviare l'eventuale prurito in attesa della lettura del test.
- La lettura dei risultati avviene dopo 15-20 minuti dall'esecuzione. Se il bambino ha una sensibilizzazione allergica ad uno qualsiasi degli allergeni testati, sulla sua pelle apparirà un "ponfo" (ossia un rigonfiamento cutaneo pruriginoso) con o senza alone di colore rossastro in corrispondenza dell'allergene interessato, destinato a risolversi completamente in poco tempo.
- Per dimostrare che il test è stato effettuato corret-

tamente, l'operatore applicherà oltre agli estratti allergenici anche due gocce di controllo, una delle quali (istamina) provocherà di un ponfo, a conferma della validità del test.

- Il medico discuterà con voi i risultati e le possibili opzioni di trattamento.

Come potete aiutare il medico durante il test?

Il vostro ruolo principale durante il test è quello di aiutare vostro figlio a rimanere calmo e rilassato. Il modo migliore per riuscirci è che voi per primi siate calmi e rassicurate il bambino che qualsiasi lieve disagio sarà risolto entro poche ore.

Potete rimanere accanto a vostro figlio e tenergli la mano per conforto per l'intera durata del test, aiutandolo a non toccarsi nell'area del test durante l'esame.

E dopo il test?

Vostro figlio potrà riprendere le sue normali attività immediatamente dopo il test, se non diversamente indicato dal medico.

Gli effetti collaterali più comuni al test cutaneo sono prurito e arrossamento. Nella gran parte dei casi si rendono evidenti durante il test, quando il bambino non può grattarsi. Di solito si risolvono entro 30 minuti ma possono persistere un paio d'ore. Per alleviarli potrete lavare l'area con acqua fredda o applicare un sottile strato di crema a base di cortisone.



da: Amelia Licari

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, S.C. Pediatria, Pavia

E-mail: amelialicari@gmail.com

Is 30 minutes between doses long enough in oral food challenges?

M.E. Pettersson, B.M. Flokstra-de Blok, S. van der Heide, J. Kukler, A.E. Dubois

Pediatr Allergy Immunol 2014;25:615-7.

Il test di provocazione orale in doppio cieco contro placebo (DBPCFC) rappresenta il *gold standard* per la diagnosi di allergia alimentare^{1,2}. Soprattutto nell'ambito della ricerca scientifica sono disponibili diversi protocolli, che differiscono nella dose iniziale, nell'incremento delle dosi, negli intervalli di tempo tra la somministrazione delle dosi, e nella dose massima. In generale, come indicato nelle linee guida PRACTALL e più recentemente nella Position Paper EAACI sull'allergia alimentare, l'intervallo di tempo tra le dosi è compreso tra 15 e 30 minuti. Il lavoro del gruppo olandese di Dubois parte dal presupposto che non è tuttora definito se l'intervallo di 30 minuti tra le somministrazioni sia sufficientemente "sicuro" nell'evitare le reazioni dovute all'accumulo delle dosi, quest'ultime potenzialmente più severe rispetto a quelle dovute alle dosi singole. Lo scopo dello studio è stato quindi verificare se, nei pazienti con un tempo di reazione (tempo intercorso tra l'ingestione dell'alimento e la successiva reazione clinica) uguale o superiore ai 30 minuti, si verifica un accumulo delle dosi somministrate e se questo determina una maggiore severità della reazione stessa.

Analizzando 232 casi di DBPCFC positivi, eseguiti in bambini di età compresa tra 7 mesi e 17 anni per testare i 5 più comuni allergeni alimentari (latte, uovo, arachide, nocciola e noce), gli autori hanno individuato due gruppi: il primo costituito dai pazienti con tempo di reazione uguale o superiore a 30 minuti, il secondo costituito dai pazienti con tempo di reazione inferiore ai 30 minuti. L'analisi comparativa dei due gruppi ha dimostrato che la dose scatenante (o dose soglia di reazione) e la dose cumulativa in grado di determinare la reazione clinica sono significativamente più alte nel gruppo dei pazienti con tempo di reazione uguale o superiore a 30 minuti rispetto all'altro gruppo, nel quale la reazione si verifica nei primi 30 minuti. Non è stata invece dimostrata una differenza nella severità clinica della reazione tra i due gruppi di pazienti. Per tale motivo gli autori concludono che esiste un gruppo di pazienti in cui si verifica un accumulo delle dosi e che l'intervallo di 30 minuti tra le dosi stesse rappresenta comunque un tempo sufficientemente lungo da permettere che il test possa essere eseguito in sicurezza. Questa osservazione offre diversi spunti di riflessione, sia teorici che pratici.

In generale, la procedura di esecuzione del DBPCFC (la dose iniziale, la progressione delle dosi, l'intervallo di tempo tra la somministrazione delle dosi, il timing di somministrazione del placebo, il punteggio clinico attribuito all'eventuale reazione e i criteri per interrompere il test) può influenzarne l'*outcome* e la qualità dei dati scientifici da esso prodotti. In questo senso, come dimostrato dallo studio olandese, intervalli di tempo tra le somministrazioni più ravvicinati possono risultare in un più rapido accumulo delle dosi, portando quindi a stimare livelli soglia di reazione più alti.

Questo dato si inserisce nell'attualissimo dibattito scientifico in merito ai metodi di determinazione dei valori soglia di reazione per i vari allergeni alimentari. Attraverso l'esecuzione del DBPCFC, è possibile ottenere il valore soglia di reazione (*Eliciting Doses*, EDs) individuale: tale valore è compreso tra la dose massima che non determina alcuna reazione avversa (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) e la dose minima in grado di determinare una reazione avversa (*Lowest Observed Adverse Effect Level*, LOAEL); nell'ambito dell'allergia

alimentare il termine “soglia” viene di solito approssimato alla LOAEL, nonostante l’accuratezza di questa approssimazione dipenda proprio dall’intervallo tra le dosi somministrate ³.

Partendo dai valori individuali, attraverso un modello di distribuzione statistica è possibile estrapolare i valori soglia di reazione di riferimento nell’ambito della popolazione. Conoscere tali valori è di fondamentale importanza non solo a scopo diagnostico e terapeutico ma anche in termini di qualità della vita; i vari sforzi scientifici in questo ambito avrebbero infatti il fine ultimo di influenzare globalmente le norme di etichettatura dei prodotti alimentari per implementare la sicurezza dei pazienti allergici ³. Nell’ambito del progetto europeo EuroPrevall, intrapreso nel 2005, sono nate delle raccomandazioni generali per l’esecuzione dei DBPCFC con l’intento di standardizzarne la procedura e di raccoglierne successivamente i dati per analisi di popolazione: tra queste, l’intervallo di tempo tra le dosi non deve essere inferiore ai 20-30 minuti ⁴.

Risulta emblematico da questo punto di vista lo studio pubblicato ad Agosto 2014 su *Journal of Allergy & Clinical Immunology* dal gruppo tedesco di Blumchen ⁵, condotto su bambini con allergia all’arachide sottoposti a un test di provocazione orale in aperto modificato con intervalli di somministrazione tra le dosi pari a 2 ore, concepito con l’intento di riprodurre una situazione di esposizione all’allergene più simile a quella della vita reale (ovvero ingestione occasionale o accidentale di tracce o piccole quantità di arachide). In più del 70% dei bambini sottoposti al test è stato osservato un tempo di reazione superiore ai 30 minuti, con una latenza media di 55 minuti, ed è stato possibile stimare un valore soglia di reazione nel 5% (ED₀₅) della popolazione allergica di 1,95 mg per la proteina dell’arachide, valore più basso rispetto a quello riportato in altri studi simili precedenti ^{6,7}.

Dalla revisione dei dati di oltre 55 studi internazionali condotti su adulti e bambini, il gruppo di studio “*Voluntary Incidental Trace Allergen Labeling*” (VITAL 2.0) ha più recentemente rivisto i valori soglia di reazione in grado di determinare una reazione clinica nell’1% (ED₀₁) della popolazione allergica: 0,2 mg per la proteina dell’arachide, 0,1 mg per il latte vaccino, 0,03 mg per l’uovo e 0,1 mg per la nocciola ⁸. Un altro dato interessante che si evince è che la determinazione dei valori soglia per alcuni allergeni è influenzata soprattutto dall’età dei pazienti: il campione di adulti allergici a latte e uovo è infatti ridotto per la progressiva acquisizione della tolleranza con la crescita; gli autori sottolineano che non ci sono invece differenze nei valori ED₀₅ per l’arachide e la nocciola tra adulti e bambini.

Rimane ancora da chiarire se esiste una correlazione tra la severità clinica delle reazioni e i valori soglia per i diversi allergeni, anche se dai risultati di uno studio tedesco del 2009 e da quelli dello studio VITAL 2.0 le reazioni a basse dosi di allergene sembrerebbero essere di lieve entità ^{8,9}.

Dal punto di vista pratico, l’esecuzione del DBPCFC risulta laboriosa sia in termini di impegno di personale che di tempi di esecuzione ed è destinata solo a casi selezionati e a scopo scientifico di ricerca; in termini di sicurezza del paziente, anche nell’esecuzione del test di provocazione orale in aperto, un intervallo tra le dosi uguale o inferiore ai 30 minuti identifica la maggior parte delle reazioni acute; tale intervallo deve essere “aggiustato” sulla base della storia clinica del paziente, in particolare se viene riportata una storia di reazioni ritardate.

Alla luce di quanto discusso, non si può ignorare il fatto che esiste una certa quota di pazienti che, in relazione alla durata dell’intervallo di tempo tra le dosi, può presentare reazioni “da accumulo” e, se da un lato i tempi tecnici di esecuzione del test potrebbero allungarsi, prevedere un intervallo di tempo tra le dosi uguale o maggiore di 30 minuti potrebbe diminuire il potenziale rischio di reazioni di entità più severa.

Bibliografia

- 1 Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology - European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1260-74.
- 2 Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.
- 3 Crevel RWR, Ballmer-Weber BK, Taylor S, et al. Thresholds or “How much is too much?”. Chapter 5. Risk Management for Food Allergy. Academic Press, Elsevier 2014.

- 4 Crevel RWR, Ballmer-Weber BK, Holzhauser T, et al. Thresholds for food allergens and their value to different stakeholders. *Allergy* 2008;63:597e609.
- 5 Blumchen K, Beder A, Beschorner J, et al. Modified oral food challenge used with sensitization biomarkers provides more real-life clinical thresholds for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:390-8.
- 6 Blom WM, Vlieg-Boerstra BJ, Kruizinga AG, et al. Threshold dose distributions for 5 major allergenic foods in children. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:172-9.
- 7 Taylor SL, Moneret-Vautrin DA, Crevel RW, et al. Threshold dose for peanut: risk characterization based upon diagnostic oral challenge of a series of 286 peanut-allergic individuals. *Food Chem Toxicol* 2010;48:814-9.
- 8 Allen KJ, Remington BC, Baumert JL, et al. Allergen reference doses for precautionary labeling (VITAL 2.0): Clinical implications. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:156-64.



Nuove norme editoriali

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

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

La Redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. **La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste e al parere conclusivo del Direttore.** Il Direttore del Giornale si riserva inoltre il diritto di richiedere agli Autori la documentazione dei casi e dei protocolli di ricerca, qualora lo ritenga opportuno. Nel caso di provenienza da un Dipartimento Universitario o da un Ospedale il testo dovrà essere controfirmato dal responsabile del Reparto (U.O.O., Clinica Universitaria...).

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

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

Norme generali

Gli scritti di cui si fa richiesta di pubblicazione vanno indirizzati a:

Pacini Editore SpA - Segreteria Scientifica, Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica, e-mail: redazione.riap@pacinieditore.it

Gli Autori sono invitati a inviare i dattiloscritti secondo le seguenti norme:

- Si prega di utilizzare Microsoft Word™, e preferibilmente, di salvare il file in formato .RTF, .DOC o .DOCX. Non utilizzare, in nessun caso, programmi di impaginazione grafica (es. Adobe Indesign™). Non formattare il testo in alcun modo (evitare stili, bordi, ombreggiature ...); utilizzare solo gli stili di carattere come corsivo, grassetto, sottolineato. Non inviare il testo in PDF.
- il **Testo** deve essere fornito in lingua italiana e corredato di:
- titolo del lavoro
 - nomi degli Autori e l'Istituto o Ente di appartenenza
 - indirizzo per la corrispondenza dell'autore di riferimento
 - 3-5 parole chiave
 - riassunto (massimo 1500 caratteri spazi inclusi)
 - 15-30 voci bibliografiche

- **Tabelle:** devono essere di numero non superiore a 5 e gli stessi dati non devono essere presentate due volte, sia nel testo che nelle tabelle. Le tabelle, numerate progressivamente con numeri romani e corredate di relativa didascalia, dovranno essere inserite alla fine del dattiloscritto, mentre i richiami alle stesse dovranno essere inserite all'interno del testo per permettere il corretto posizionamento nell'impaginato.

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

- **Figure:** vanno fornite in file digitali separati dal testo e numerate con eventuale indicazione dell'orientamento. Inviare le immagini preferibilmente in formato .TIFF o .EPS, con risoluzione minima di 300 dpi e formato di 100 x 150 mm. Altri formati possibili: JPEG, PDF, .PPT. Non verranno accettate immagini inseriti in file di .DOC.

I richiami alle figure dovranno essere inserite all'interno del testo per permettere il corretto posizionamento nell'impaginato.

- La **Bibliografia** va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del dattiloscritto nell'ordine in cui sono state citate. Devono essere riportati i primi tre Autori, eventualmente seguiti da et al. Le riviste devono essere citate secondo le abbreviazioni riportate su Pubmed. Esempi di corretta citazione bibliografica per:

Articoli e riviste: Halket S, de Louvois J, Holt DE, et al. Long term follow up after meningitis in infancy: behaviour of teenagers. Arch Dis Child 2003;88:395-8.

Libri: Cantani A. Allergologia e immunologia pediatrica – dall'infanzia all'adolescenza. Roma: Verduci Editore 2000.

Capitoli di libri o atti di Congressi: D'Amelio R, Biselli R. Meningococco. In: Le vaccinazioni. Pisa: Pacini Editore 2000, pp. 359-377.

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

- **Ringraziamenti**, indicazioni di grants o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia.

Norme specifiche per le singole rubriche

Editoriali: sono intesi come considerazioni generali e pratiche su temi d'attualità, su invito del Direttore o dai componenti del Comitato di Redazione. Gli Editoriali sono limitati a 8000 caratteri spazi inclusi con massimo 10 referenze bibliografiche e possono includere 1-2 figure o tabelle. È omissa il riassunto.

Review: sono articoli divisi per aree tematiche (asma, rinite, allergie alimentari, immunologia, vaccini, allergie, ecc.) di aggiornamento professionale e possono anche essere commissionati dal Direttore o dai componenti del Comitato di Redazione. Di regola non devono superare i 40.000 caratteri spazi inclusi, comprese tabelle, figure e voci bibliografiche.

Articoli originali: comprendono lavori che offrono un contributo nuovo o frutto di una consistente esperienza, anche se non del tutto originale, in un determinato settore. Devono essere suddivisi nelle seguenti parti: introduzione, materiali e metodi, risultati e discussione. Il testo non dovrebbe superare i 40.000 caratteri (spazi compresi)

inclusi iconografia, bibliografia e riassunto. Il riassunto dovrà essere suddiviso di regola nelle seguenti sezioni: Introduzione, Metodi, Risultati, Discussione. Nella sezione Introduzione va sintetizzato con chiarezza l'obiettivo (o gli obiettivi) del lavoro, vale a dire l'ipotesi che si è inteso verificare; nei Metodi va riportato il contesto in cui si è svolto lo studio, il numero e il tipo di soggetti analizzati, il disegno dello studio (randomizzato, in doppio cieco...), il tipo di trattamento e il tipo di analisi statistica impiegata. Nella sezione Risultati vanno riportati i risultati dello studio e dell'analisi statistica. Nella sezione Discussione va riportato il significato dei risultati soprattutto in funzione delle implicazioni cliniche.

Articoli originali brevi: comprendono brevi lavori (max. 6.000 caratteri, spazi inclusi) con contenuto analogo a quello degli Articoli originali e come questi suddivisi. Il riassunto, strutturato deve essere di min. 1000 – max. 1200 caratteri, spazi inclusi. Sono ammesse 2 tabelle o figure e 10 voci bibliografiche.

Si consiglia, ma non è obbligatorio, per le review e gli articoli originali che titolo, parole chiave e riassunto siano in italiano e inglese.

Commissioni SIAIP: articoli programmati su invito

Casi clinici: vengono accettati dal Comitato di Redazione solo lavori di interesse didattico e segnalazioni rare. La presentazione comprende l'esposizione del caso e una discussione diagnostico-differenziale. Il testo deve essere conciso (max. 10.000 caratteri, spazi inclusi) e corredato, se necessario, di massimo 5, tra figure o tabelle, e di massimo 10-15 riferimenti bibliografici essenziali. Il riassunto deve essere di min. 1000 – max. 1200 caratteri, spazi inclusi.

Letto e commentato da ... trattasi di commento dalla letteratura internazionale.

Il testo deve essere di 10.000-12.000 caratteri, spazi inclusi e corredato, se necessario, di massimo 3, tra figure o tabelle, e di massimo 10-15 riferimenti bibliografici essenziali.

Le bozze dei lavori saranno inviate per la correzione all'autore di riferimento, salvo diverse istruzioni. Gli Autori si impegnano a restituire le bozze corrette entro e non oltre 4 giorni dal ricevimento; in difetto i lavori saranno pubblicati dopo revisione fatta dalla Redazione che però declina ogni responsabilità per eventuali inesattezze sia del dattiloscritto che delle indicazioni relative a figure e tabelle.