

# Ma quanto sei giovane?

Facciamo un po' i conti. Tra laurea e specializzazione un pediatra è pronto per cominciare ad affacciarsi nel mondo del lavoro tra i 25 e i 30 anni. Come sono questi ragazzi? Semplici apprendisti di bottega oppure menti vivaci in grado di affrontare pesanti responsabilità? Troppo spesso la mancanza di esperienza viene affettuosamente considerata un limite per affacciarsi all'attività scientifica e così molti giovani vengono coinvolti molto nelle attività cliniche e poco nelle attività scientifiche. Eppure noi vorremmo sempre di più che i pediatri si occupassero di entrambe. Vorremmo sempre di più che i nostri pediatri fossero veri *physician scientists*. E che partecipassero il più possibile anche alle manifestazioni scientifiche. Date un'occhiata ai congressi nostrani e trovate una persona sotto i 40 anni tra i relatori. Difficilissimo! Davvero i giovani hanno così poco da raccontare? Diciamo la verità, noi non siamo ancora convinti che l'entusiasmo, la vivacità mentale e la condivisione siano ingredienti indispensabili nel lavoro di gruppo. E siamo anche convinti che la giovinezza duri assai oltre i convenzionali limiti dettati dall'anagrafe. Io, naturalmente, non posso che esserne contento data l'età che avanza ... A corollario di questa osservazione abbiamo più volte sostenuto che i giovani sono anche poco rappresentati tra gli autori dei contributi delle riviste scientifiche. Io ho un paio di proposte. La prima è quella che avete davanti agli occhi. Questa volta, invece di dedicare ad essi un solo articolo in una rubrica, abbiamo pensato a un numero intero della RIAP per loro. Un invito a contribuire alle pagine di una rivista scientifica ha alcune ricadute interessanti per come la vedo io. La prima è che i giovani si misurano con una attività che può essere loro preclusa o che almeno non viene abitualmente incoraggiata. Guarda caso, a seguito dell'invito che la redazione RIAP ha fatto all'Osservatorio Nazionale Specializzandi in Pediatria, sono arrivati più articoli di quelli necessari per completare questo numero. Non cedete alla tentazione di pensare che siamo stati più teneri con il referaggio. Gli articoli che leggerete sono di buona qualità e, come tutti gli altri, hanno ricevuto critiche e richieste di modifica. Se questo debba tradursi nel futuro in un surplus di lavoro per il comitato di redazione saremo contenti perché forse avremo contribuito a una parte della formazione che non viene abitualmente considerata per il pediatra: come presentare i risultati del proprio lavoro. La seconda proposta è che i giovani possano essi stessi contribuire alla preparazione della rivista, la RIAP, in qualità di revisori. Molti di noi hanno un rapporto difficile con i referee delle riviste scientifiche e qualche volta avrebbero la tentazione di rispondere ad alcuni commenti in modo sconsiderato. Io sono convinto che parte del disagio derivi dal fatto che noi stessi non abbiamo l'abitudine a fare questo lavoro e non ne consideriamo gli aspetti più interessanti. Ci sono evidenti eccezioni, sono d'accordo; alcuni referee meriterebbero un rito voodoo. Però leggendo e commentando il lavoro degli altri si impara. La revisione dei lavori scientifici è un lavoro senza retribuzione e volontario che viene da molti perfino snobbato. Io lo trovo educativo qualunque sia il livello del contributo che mi viene chiesto di rivedere. E sono curioso quando l'editor fa circolare i commenti di tutti i revisori ed il responso finale. Perché ci sono commenti che non avevo considerato e anche alcuni dei miei che non erano stati considerati dagli altri. In definitiva, esiste un ruolo per una rivista come la RIAP per contribuire al percorso formativo della pediatria? Forse è piccolo, ma non c'è dubbio che l'unica cosa alla quale posso pensare come direttore è favorire il confronto tra chi si interessa dello stesso argomento, fare in modo che l'interazione tra le persone sia attiva ed efficace, farle discutere e se necessario litigare, e fare in modo che ciascuno dei lettori possa mettere un pezzettino della propria conoscenza a disposizione degli altri. L'esempio che mi piacerebbe emulare è quello di *British Medical Journal*. Quelli che seguono questa rivista sanno quanto viene favorita la discussione e la partecipazione approfittando dell'integrazione tra la rivista cartacea e la ricca appendice elettronica. Non ci sono candidati migliori dei giovani per pensare all'attivazione e alla animazione di un modello di confronto e di formazione da pari a pari. E questo numero della RIAP lo dimostra! Bravi!

Alberto E. Tozzi  
redazioneriap@gmail.com



EDITORIALE

RIAP

# RIAP online: istruzioni per l'uso



RIAP ON LINE

Ci siamo. La RIAP ha una pagina web tutta sua. Se provate a fare click sull'icona della RIAP nella home page della SIAP vi troverete nel nuovo sito. In alternativa potete direttamente andare a <http://www.riap.it>. Abbiamo provato a costruire una pagina interattiva e funzionale dove speriamo che molti di voi passino e possibilmente lascino una traccia. In queste pagine una navigazione guidata tanto per avere un assaggio del materiale online.

## HOME PAGE

Questa è la vetrina della RIAP. In alto trovate un menu che vi consente di accedere alle diverse sezioni. Al centro c'è un blog. Un blog è un diario che in questo caso viene tenuto dal direttore e dal comitato di redazione. Dovremmo inviare un nuovo messaggio o una nuova riflessione almeno ogni 2 settimane. Ai messaggi sul blog siete invitati a rispondere. Chiunque può commentare e leggere i commenti progressivi alla discussione. Sotto il riquadro delle ultime news c'è una tag cloud. Si tratta di una raccolta delle parole chiave assegnate agli articoli e agli altri contenuti del sito. Più una parola chiave è frequente e maggiori sono le dimensioni del carattere. Se cliccate su una tag aprite una lista di documenti nei quali la parola chiave è contenuta. Sotto ancora potete votare il sito della RIAP. Questo sondaggio lo lasciamo per un po' e poi proveremo a farvi altre domande. Sul lato destro c'è una casella per la ricerca dei contenuti e subito sotto una vetrina della libreria della RIAP.

## aNobii

La libreria della RIAP è una libreria virtuale ospitata da aNobii. Questo servizio, completamente gratuito, consente di costruire uno scaffale di libri semplicemente digitando il codice ISBN che si trova sull'ultima di copertina. Gli utenti iscritti possono visitare le librerie degli altri e lasciare commenti. Voi siete invitati ad alimentare il numero dei titoli nella libreria della RIAP e magari a suggerirci dei commenti che possiamo pubblicare. aNobii non ha fini commerciali.

In fondo alla pagina trovate i titoli degli articoli del prossimo numero ed ancora più sotto un pulsante come questo:



Premendo questo pulsante potete iscrivervi ad un feed RSS. Si tratta di un modo semplice per avere una notifica, ogni volta che aprite internet, sulle novità che compaiono sul sito web della RIAP, senza bisogno di tornarci ogni volta. Altamente raccomandato.

RIAP

## CHI SIAMO

In questa pagina trovate una dichiarazione della mission della RIAP, le foto e il profilo di tutti i componenti del Comitato di Redazione. In fondo alla pagina trovate anche l'indirizzo di posta elettronica ed il telefono. Qualunque contatto con il Comitato di Redazione è benvenuto.

## NORME PER GLI AUTORI

Qui ci sono le istruzioni per gli aspiranti autori della RIAP.

## CREA E CONDIVIDI

Noi ci auguriamo che questa sia una delle pagine più visitate della RIAP online. Gli strumenti che abbiamo ospitato in questa pagina sono orientati alla condivisione di risorse e di conoscenza.

Link amici – Noi ne abbiamo messi alcuni, ma saremo felici di aggiungere tutti quelli che ci consiglierete.



Agenda condivisa – Questo sistema consente di proporre e di tenere d'occhio gli eventi di interesse per i lettori come i congressi, i meeting e le conferenze. Chiunque può proporre la segnalazione di un evento cliccando sull'icona e annotando i dettagli. I lettori possono sfogliare l'agenda per consultarne il contenuto.



Condivisione di risorse dalla letteratura – Abbiamo creato un account su Connotea, un servizio di social bookmarking gratuito ospitato dalla prestigiosa rivista Nature. Progressivamente, e dietro vostra segnalazione provvederemo a creare una collezione di riferimenti bibliografici. In ognuno degli spazi dedicati al singolo articolo sarà possibile ospitare un breve commento ed una serie di parole chiave (tags). I visitatori della RIAP potranno sfogliare la collezione oppure cercarne il contenuto.

## aNobii

Anche in questa pagina abbiamo previsto un collegamento ad aNobii che permette di accedere allo stesso servizio ospitato nella home page.



Condivisione delle immagini fotografiche – Anche in questo caso abbiamo creato un account su un popolare servizio che ospita fotografie, per condividerle. Ci aspettiamo che gli autori degli articoli ospitati sulla RIAP e i lettori ci inviino immagini da mettere a disposizione corredate

di opportune parole chiave (tag). Ogni lettore sarà in grado di consultare la collezione e di interrogarla attraverso le parole chiave. Naturalmente nulla vieta che in questo contenitore condiviso ospitiamo anche le foto che meno hanno a che fare con l'allergologia e l'immunologia e che invece riguardano il vostro tempo libero.



Condivisione dei video – ebbene sì! Abbiamo anche un canale su YouTube. Questo vuol dire che chiunque lo ritenga opportuno potrà inviare alla redazione un video che verrà ospitato online sul popolare servizio. Da parte nostra solleciteremo l'invio di materiale multimediale da parte degli autori, ma saremo felicissimi di ospitare contributi indipendenti dagli articoli prodotti. Ogni visitatore potrà liberamente consultarne il contenuto.



Social networking – Come facevamo a non trovare uno spazio anche sul più popolare dei social network? Su Facebook abbiamo creato un gruppo aperto al quale può iscriversi chiunque e che ospita le discussioni tra chi condivide l'interesse per la rivista. Non necessariamente un'eco del blog in prima pagina, ma un'opportunità per catturare l'attenzione di chi si dedica a Facebook anche per scopi ludici e per allargare l'audience.



Microblogging – Abbiamo pensato anche di mantenere un contatto più frequente con i visitatori della pagina web. Twitter è un servizio gratuito che permette lo scambio di messaggi non più lunghi di 140 caratteri. Attraverso Twitter vi raccontiamo le fasi di produzione della rivista e le cose che sta facendo la redazione.

## ARCHIVIO

Dulcis in fundo i pdf degli articoli pubblicati. In questa sezione trovate la versione elettronica dei singoli articoli ospitati nella rivista in formato pdf. Gli articoli sono disponibili sulla pagina del sito un mese dopo l'invio della versione cartacea. Non solo. I visitatori di questa pagina sono invitati a votare i singoli articoli. L'insieme delle votazioni verrà visualizzato nelle singole sezioni. E naturalmente tutti i visitatori potranno lasciare un commento che comparirà in calce all'articolo. Anche in questa sezione la discussione è aperta!

Vi piace? Trovate che sia complicato? Volete suggerire qualcosa? La RIAP deve essere a disposizione dei lettori. Quindi non abbiate timore di dire la vostra e di provare ad usare i servizi che vi abbiamo messo a disposizione. La vostra partecipazione è la cosa più importante per il successo della RIAP.

redazioneriap@gmail.com



**Katia Pellegrino**  
**Leila Emma D'Urbano\***

*U.O.C. di Allergologia,  
Ospedale Bambino Gesù,  
Roma*

*\*Laboratorio di  
Reumatologia, Ospedale  
Bambino Gesù, Roma  
pellegrinokatia@yahoo.it*

*Gli Autori dichiarano di  
non avere alcun conflitto di  
interesse con l'argomento  
trattato nell'articolo.*

# Microarray: una corretta interpretazione per un'accurata diagnosi!

## INTRODUZIONE

L'attuale metodica di dosaggio delle IgE specifiche si basa sulla utilizzazione di estratti naturali allergenici o dell'alimento intero che ovviamente variano notevolmente in composizione e allergenicità. Questo potrebbe essere uno dei motivi della non adeguata affidabilità diagnostica dei test finora applicati.

Allo scopo di migliorare la qualità della diagnosi allergologica sono state recentemente introdotte metodologie basate sull'uso di proteine allergeniche ricombinanti o altamente purificate. Grazie alla tecnologia dei protein chips (ImmunoCap-ISAC<sup>®</sup>, Phadia-VBC Genomics), queste sono state sfruttate per costruire *allergen-microarray* per il dosaggio simultaneo delle IgE specifiche verso 103 allergeni. La miniaturizzazione della metodica consente di dosare le IgE specifiche con piccole quantità di sangue.

## IN COSA CONSISTE IL DOSAGGIO PROTEOMICO DELLE IGE SPECIFICHE?

L'ImmunoCap-ISAC<sup>®</sup> consiste in un supporto solido in vetro con quattro siti di reazione (7 x 7 mm), ciascuno circondato da una maschera protettiva ed idrofoba di teflon, che impedisce la contaminazione di liquidi fra i diversi siti di reazione. La superficie di vetro nei quattro siti è studiata, dal punto di vista chimico, in modo tale da permettere un fissaggio ottimale delle proteine che scatenano le allergie senza che per questo venga alterata la loro funzionalità biologica.

A differenza dei sistemi tradizionali, l'ImmunoCap-ISAC<sup>®</sup> non utilizza alcun estratto allergenico, ma esclusivamente allergeni nativi altamente purificati o ricombinanti che hanno il vantaggio di permettere una migliore standardizzazione. Sul chip, ogni allergene è fissato in triplicato in ogni sito di reazione. Per il test sono utilizzati 20 µl di siero di controllo e del paziente in esame.

Il legame delle IgE specifiche viene rilevato mediante anticorpi coniugati a fluorocromo eccitato da un laser e quantificato con l'ausilio di un software dedicato<sup>1-3</sup> (Fig. 1).

Dalla nostra casistica, abbiamo selezionato 3 casi clinici esemplificativi dell'applicabilità di questa nuova metodologia diagnostica.

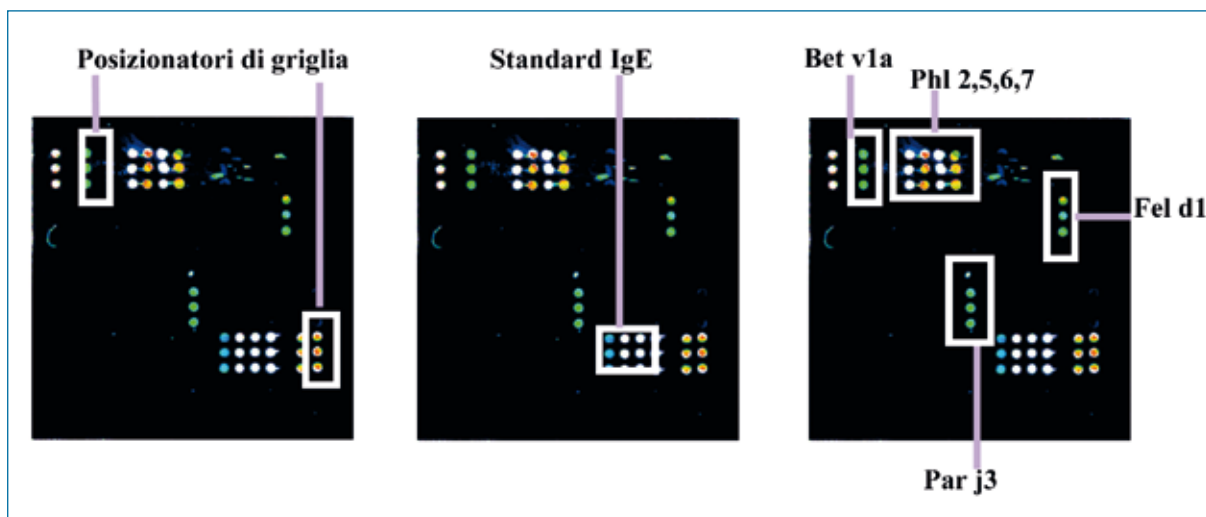


FIG. 1.

Test per il dosaggio delle IgE specifiche con microarray proteomico.

### CASO CLINICO 1: LORENZO E IL LISOZIMA



Lorenzo, 20 mesi, giunge all'osservazione del pediatra per reazione anafilattica caratterizzata da rinite, asma, disfonia e orticaria pochi minuti dopo la somministrazione di Narlisisim® (Baldacci Laboratories SpA, Pisa, Italia), un decongestionante topico (peraltro controindicato sotto i 12 anni di vita) contenente fenilpropilamina, tonzilamina e lisozima. Lorenzo soffre di eczema dall'età di 2 mesi e, sottoposto a dosaggio delle IgE specifiche, si evidenzia positività all'uovo, che però il bambino non aveva ancora introdotto nella dieta.

La reazione al Narlisisim® a cosa poteva essere correlata? Il bambino era allergico all'uovo? Era corretto escludere dalla dieta tale alimento?

Il Narlisisim® contiene il lisozima, un enzima presente nei tessuti animali e dotato di attività battericida. È abbondantemente presente in

numerose secrezioni animali e umane come le lacrime e la saliva. Si trova in concentrazioni elevate anche nell'albume dell'uovo.

Per tale motivo abbiamo eseguito indagini allergologiche quali test cutanei (prick test) e dosaggi di IgE specifiche (mediante ImmunoCAP e ImmunoCap-ISAC®). Entrambi i test indicano sensibilizzazione alle proteine dell'uovo. Le IgE specifiche dosate mediante ImmunoCAP sono risultate positive anche per il lisozima. Lorenzo ha effettuato allora un dosaggio per le IgE specifiche mediante microarray. Questo test ha identificato positività solo per il lisozima (Gal d 4). Questa discrepanza di risultati potrebbe essere dovuta alla presenza di contaminanti negli estratti naturali utilizzati nei prick test e nei dosaggi ImmunoCAP rispetto agli allergeni altamente purificati o ricombinanti presenti nel microarray.

È stato proposto per Lorenzo il test di provocazione orale (TPO) per uovo e Narlisisim®, ma i genitori non se la sono sentita di sottoporre il bambino all'indagine *in vivo*. Dunque, Lorenzo è attualmente a dieta priva di uovo e derivati. I genitori sono stati sollecitati a controllare le etichette di farmaci e alimenti evitando quelli contenenti lisozima (E1105).

#### In conclusione:

All'età di 2 mesi in corso di eczema, le IgE per albume e tuorlo presenti nel siero autorizzano il pediatra a dar corso ad una dieta senza

le proteine dell'uovo, aspettando l'età adatta per il TPO.

In attesa del TPO, il dosaggio delle IgEs con microarray (che richiede una piccola quantità di sangue per il prelievo) avrebbe evidenziato la positività per il lisozima e la negatività per le proteine dell'uovo. Va bene aspettare a sottoporre Lorenzo al TPO per l'uovo intero, ma il dosaggio delle IgEs con microarray (su una goccia di sangue) non avrebbe evidenziato un TPO (per di più in ambiente non protetto) positivo al lisozima, evitandogli una pericolosa reazione anafilattica da Narlisisim®?

## CASO CLINICO 2: FRANCESCO ED I PANALLERGENI

Francesco, 10 anni, arriva nel nostro ospedale per la presenza di dermatite atopica dall'età di 12 mesi attribuita a polisensibilizzazione alimentare e quindi sottoposto a dieta priva di latte, uovo, pomodoro, kiwi e mela senza alcun beneficio. Da tre anni lamenta rinite perenne. Si riscontra familiarità per rinocongiuntivite primaverile.

Dopo un'attenta anamnesi sono state eseguite prove cutanee allergometriche (prick

test) che hanno rilevato positività per latte vaccino, albume, arachide, pomodoro, miscela di graminacee, *cynodon*, olivo, miscela di composite, ambrosia, nocciolo, betulla, cipresso e acari della polvere. Il dosaggio delle IgE specifiche valutate mediante ImmunoCAP è risultato positivo per albume, latte, alfa-lattoalbumina, beta-lattoglobulina, caseina, carota, mela, arachide, kiwi, pesca, grano, orzo, granoturco, riso, pomodoro, nocciolo, olivo, parietaria, *lolium perenne*, epitelio di gatto e acari della polvere<sup>4-8</sup>. È stato eseguito anche il dosaggio delle IgE specifiche valutate mediante ImmunoCap-ISAC® (Tab. I).

È corretto eliminare dalla dieta di Francesco tutti gli alimenti risultati positivi? Come procedereste?

### Quale è la sua diagnosi?

Per completare le indagini allergologiche, abbiamo eseguito il dosaggio delle IgE specifiche mediante microarray che hanno rilevato positività alle proteine di betulla, nocciolo, cipresso, olivo, platano, logliarello, codolina, acari della polvere, epitelio di gatto, latte e uovo.

### TAB. I.

Dosaggio IgE specifiche mediante microarray.  
Dosaggio IgE specifiche con microArray proteomico

Group	Nome comune	Nome latino	Molecola	Valore
Alberi	Betulla	Betula verrucosa	Bet v 1.0101	1.46 **
Alberi	Nocciolo	Corylius avellana	Cor a 1.0103	0.57*
Alberi	Cipresso	Cupressus arizonica	Cup a 1	12.64***
Alberi	Olivo	Olea europaea	Ole e 1	8.02***
Alberi	Platano	Platanus acerifolia	Pla a 2	0.32
Alimenti	Latte	Bos domesticus	Bos d 4	0.84**
			Bos d 6	0.29
Alimenti	Latte	Bos domesticus	Bos d 8	0.58*
Alimenti	Latte	Bos domesticus	Bos d 8 alphaS1	0.41*
			Bos d 8 beta	0.64*
			Bos d 8 kappa	0.46*
Alimenti	Uovo	Gallus domesticus	Gal d 1	2.07**
			Gal d 2	1.92**
Alimenti	Uovo	Gallus domesticus	Gal d 4	0.24
Animali	Gatto	Felis domesticus	Fel d 1	7.98***
Graminacee	Logliarello	Lolium perenne	Lol p 1	4.58***
Graminacee	Cedolina	Phleum Pratense	Phl p 1.0102	6.66***
Graminacee	Codolina	Phleum pratense	Phl p 2.0101	14.81***
Insetti	Acari della polvere	Dermatophagoides farinae	Der f 2	3.74***
Insetti	Acari della polvere	Dermatophagoides pteronyssinus	Der p 2	3.73***



TAB. II.  
Dosaggio IgE specifiche mediante microarray.

Dosaggio IgE Specifiche	
Proteina PR-10 / Omologo Bet v 1	
Betulla	rBet v 1
Ontano	rAln g 1
Polline di Nocciolo	rCor a 1.0101
Nocciola	rCor a 1.0401
Mela	rMal d 1
Pesca	rPru p 1
Semi di soia	rGly m 4
Arachide	rAra h 8
Sedano	rApi g 1
Carota	rDau c 1
Kiwi	nAct d 8

### In conclusione

Da una prima analisi sembrerebbe difficile per Francesco riuscire a mangiare qualcosa! In realtà l'allergia alla betulla (Bet v1) spiega le positività ai diversi allergeni. Bet v1 è un panallergene comune a molte proteine (Tab. II) ed è responsabile della polisensibilizzazione che risulta agli altri test<sup>5,7,8</sup>.

I sintomi respiratori di Francesco sono correlati con l'allergia a graminacee, olivo, acari della polvere ed epitelio di gatto.

La dermatite atopica richiede comunque l'esclusione e la reintroduzione nella dieta, mediante test di provocazione orale in ambiente protetto, dei diversi alimenti risultati positivi agli esami allergologici per effettuare una diagnosi definitiva. Il microarray ci permette comunque di attribuire le diverse sensibilizzazioni (mela, carota, kiwi e pesca) ad un'unica molecola, il Betv1.

### CASO CLINICO 3: MA NON SEMPRE ...

Giorgia, 2 anni e 3 mesi, ha presentato dispnea ed orticaria a distanza di 45 minuti dall'ingestione di frammenti di nocciola ed è stata trattata con antistaminico e steroide per os. Madre affetta da orticaria da sforzo e rinocongiuntivite primaverile.

Le indagini allergologiche (prick test ed ImmunoCAP) confermano la positività alla nocciola.

Le IgE specifiche valutate mediante microarray risultano negative.

### Qual è la diagnosi?

La concordanza dell'anamnesi con i risultati dei test allergologici ci permette di diagnosticare un'anafilassi da allergia alla nocciola. Nonostante le 103 proteine testate con il microarray, evidentemente Giorgia è allergica ad una molecola non presente nel chip (infatti solo 3 delle 9 proteine della nocciola si possono analizzare).

I risultati iniziali dell'applicazione clinica di questa metodica innovativa suggeriscono che essa possa fornire un contributo significativo alla diagnostica allergologica. In particolare, la rilevazione di una singola molecola allergenica presente nell'alimento causa di sintomatologia clinica permette una diagnosi meglio circostanziata; l'identificazione molecolare, inoltre, potrà nell'allergia respiratoria permettere la scelta dell'immunoterapia specifica più mirata. Naturalmente un corretto utilizzo dei microarray richiede la correlazione con i dati anamnestici e l'interpretazione dello specialista.

### BIBLIOGRAFIA

- 1 Harwanegg CH, Hiller R. *Protein microarrays for the diagnosis of allergic diseases: state-of-the-art and future development*. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2006;38:232-6.
- 2 Jahn-Schmid B, Harwaneggw C, Hillerw R, Bohle B, Ebner C, Scheiner O, et al. *Allergen microarray: comparison of microarray using recombinant allergens with conventional diagnostic methods to detect allergen-specific serum immunoglobulin*. E Clin Exp Allergy 2003;33:1443-9.
- 3 Wohrl S. *The potential of allergen biochips*. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov 2008;2:186-90.
- 4 Fernandez-Rivas M, Benito C, Gonzalez-Mancebo E, de Durana DA. *Allergies to fruits and vegetables*. Pediatr Allergy Immunol. 2008;19:675-81.
- 5 Hofmann A, Burks AW. *Pollen food syndrome: update on the allergens*. Curr Allergy Asthma Rep 2008;8:413-7.
- 6 Sotkovssky P, Hubalek M, Hernychova' L, Novak P, Havranova M, Setinova I, et al. *Proteomic analysis of wheat proteins recognized by IgE antibodies of allergic patients*. Proteomics 2008;8:1677-91.
- 7 Asero R, Monsalve R, Barber D. *Profilin sensitization detected in the office by skin prick test: a study of prevalence and clinical relevance of profilin as a plant food allergen*. Clin Exp Allergy 2008;38:1033-7.
- 8 Berkner H, Schweimer k, Matecko I, Rosch P. *Conformation, catalytic site, and enzymatic mechanism of the PR10 allergen-related enzyme norcoclaurine synthase*. Biochem J 2008;413:281-90.





# Il caso della piccola Elisabetta affetta da sindrome di Giobbe

**Silvia Leone**  
**Orlando Cipolla\***  
**Antonino Trizzino\*\***

*Università di Palermo, Scuola di Specializzazione in Pediatria; \* Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Scuola di Specializzazione in Pediatria; \*\* Oncoematologia pediatrica, Ospedale dei Bambini "G. di Cristina", Azienda Civico, Palermo*

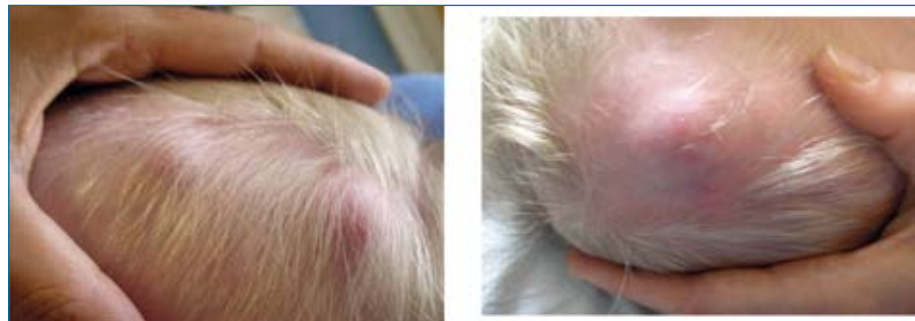
*orlando.cipolla@libero.it*

La piccola Elisabetta, minore di tre fratelli, sin dai primi mesi di vita presenta una grave forma di dermatite atopica. Dall'età di quattro mesi circa iniziano a comparire infezioni ricorrenti: bronchiti asmatiche, faringiti e otiti ricidivanti, candidiasi del cavo orale. All'età di 11 mesi viene indirizzata ad un centro specialistico in seguito alla comparsa di ascessi a carico del cuoio capelluto, non responsivi alla terapia antibiotica orale eseguita. Al cuoio capelluto erano presenti 3 formazioni ascessuali: la più grande di 2,5 x 2,5 cm di consistenza fluttuante e le altre di circa 1 x 1 cm di diametro e di consistenza aumentata, tutte ricoperte da cute eritematosa; inoltre la piccola presentava dermatite del volto e degli arti inferiori con segni di xerosi cutanea diffusa (Figg. 1A, 1B).

Gli esami di laboratorio evidenziavano: leucocitosi neutrofila (GB. 24.880/mm<sup>3</sup> neutrofilii 85%); ipereosinofilia (Eos. 1900/mm<sup>3</sup>); aumento dei valori sierici delle IgE (5.600 UI/ml). VES, PCR, IgG, IgA, IgM, sottoclassi IgG, sottopopolazioni linfocitarie, risposta proliferativa ai mitogeni e test alla diidrorodamina (DHR123) risultavano tutti nella norma. Il dosaggio delle Immunoglobuline sieriche nei familiari (genitori e 2 fratelli) era risultato nella norma; pertanto sulla base dei dati clinici e di laboratorio è stata posta il sospetto diagnostico di sindrome da Iper IgE.

La piccola è stata sottoposta a terapia antibiotica con teicoplanina per un periodo totale di un mese, con progressiva e lenta guarigione. Successivamente ha iniziato profilassi con cotrimossazolo.

I parametri antropometrici sono sempre risultati adeguati all'età; durante il follow-up sono diventati più evidenti alcuni tratti facciali compa-



**FIGG. 1A, 1B.**  
Ascessi cutanei "freddi" al cuoio capelluto.

*Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.*

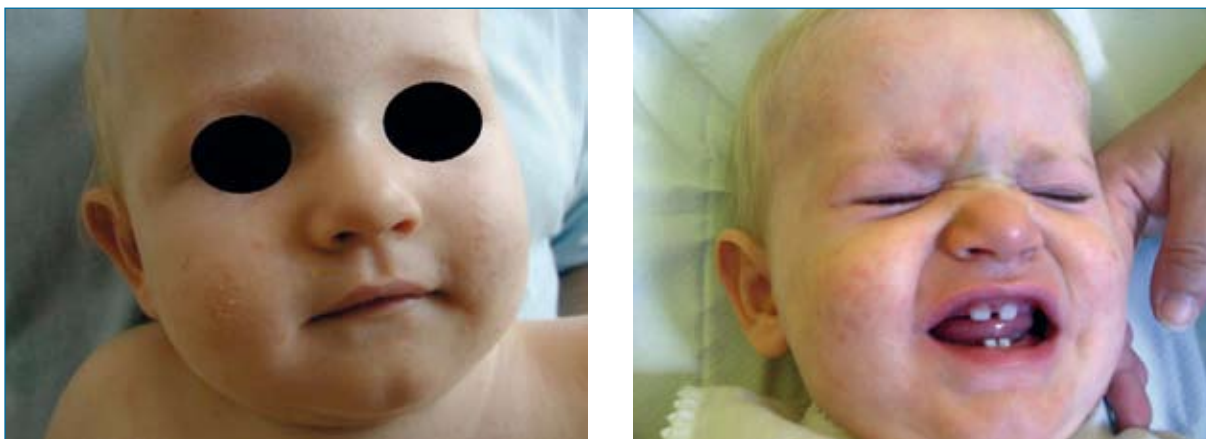


FIG. 2A, 2B

Tratti del viso grossolani tipici della sindrome.



FIG. 3.

Dermatite con sovra infezione batterica e da Candida.

tibili con la sindrome da Iper IgE: lineamenti del viso grossolani, bozze frontali prominenti, radice del naso larga, palato ogivale.

Inserita in un piano di follow-up la piccola ha comunque presentato, nonostante buona aderenza alla profilassi antibiotica, due episodi di polmonite, di cui una da *Mycoplasma*, e diversi episodi infettivi delle alte vie respiratorie. In seguito ad inoculazione di vaccino MPR ha sviluppato una lesione ascessuale in sede di puntura intramuscolare. Abbiamo inoltre osservato periodiche riacutizzazioni dell'eczema con sovrainfezioni batteriche e da candida (Figg. 2, 3).

I livelli di IgE hanno presentato un andamento bifasico, con tendenza all'incremento durante gli episodi infettivi e decremento durante i

periodi di benessere. All'ultimo controllo eseguito nel novembre del 2008 la piccola stava clinicamente bene, la sua curva di crescita si è sempre mantenuta al di sopra del 97° centile, sia per peso sia per altezza. È tutt'ora in profilassi con sulfametoxazolo + trimetoprim; continua ad avere manifestazioni eczemato-se e pomfoidi pruriginose con xerosi cutanea diffusa.

## LA SINDROME

La sindrome con iper-IgE e infezioni ricorrenti (HIERIS: *HyperIgE Recurrent Infection Syndrome*; o HIES: *Hyper-IgE Syndrome*) è una rara immunodeficienza congenita caratterizzata dalla classica triade:

- elevati valori di Immunoglobuline E;
- gravi infezioni ricorrenti a carico della cute, dei polmoni (con formazione di pneumato-celi);
- dermatite atopica.

La malattia è nota anche come sindrome di Giobbe in riferimento al personaggio della Bibbia afflitto da "pustole urenti dalla pianta dei piedi fino alla cima del capo" (Libro di Giobbe 2,7).

Colpisce circa un bambino su 100.000 nati vivi, senza differenze significative tra maschi e femmine ed è presente con frequenza simile in tutte le popolazioni del mondo.

## UN PO' DI STORIA ...

Nel 1966 Davis, Schaller e Wedwood descrissero in un articolo pubblicato sul *Lancet* il caso di due bambine dai capelli rossi e dalla

carnagione chiara affette da grave dermatite cronica e da ripetuti ascessi "freddi" (con debole infiammazione acuta) di cute, sottocute, linfonodi, polmoni e fegato da stafilococco. Sempre nel 1966 due ricercatori giapponesi sul *Journal of Allergy* e sul *Journal of Immunology* riferirono la scoperta delle immunoglobuline E (IgE) identificandole con le proteine del siero responsabili delle reazioni di tipo allergico. I primi anticorpi di questa classe furono identificati nel siero di un paziente allergico all'antigene E del polline delle erbe Ambrosiacee, da cui il nome di immunoglobuline "E".

Nel 1972 su *Pediatrics* Rebecca H. Buckley descrisse altri pazienti con un quadro analogo a quello descritto da Davis, individuando però alcuni particolari molto importanti: i pazienti potevano anche essere maschi e avere carnagione e capelli scuri; presentavano infezioni ricorrenti causate non soltanto dallo Stafilococco ma anche da altri microrganismi (es. Candida) e avevano nel siero livelli molto alti di IgE. Così per la prima volta venne descritta la "Sindrome con iper-IgE e infezioni ricorrenti". Dal quel lontano 1972 molti studi si susseguirono e in particolar modo uno studio multicentrico del 1999, che vide la partecipazione dei pazienti e delle loro famiglie, delineò meglio le caratteristiche e la storia naturale della malattia.

## COME LA DEFINIAMO?

La malattia di Giobbe è una malattia multi sistemica, che coinvolge, oltre al sistema immunitario, anche il tessuto connettivo e lo scheletro. È presente una iperlassità legamentosa e possono verificarsi craniosinostosi, e piccole malformazioni della linea mediana del corpo. Dopo l'adolescenza si instaura molto spesso una scoliosi, mentre il volto assume una particolare fisionomia: fronte prominente, radice e ali del naso larghe, asimmetria del viso, palato ogivale. Interessante sottolineare anche un particolare aspetto della malattia: la dentizione, a causa di un caratteristico mancato riassorbimento della radice, è caratterizzata dalla difficoltà a perdere i denti decidui per cui è spesso necessario ricorrere all'estrazione "forzata" per consentire l'eruzione dei denti permanenti.

Un gruppo di pazienti presenta una forma a trasmissione recessiva con caratteristiche cliniche peculiari: non si osservano le alterazioni scheletriche e del tessuto connettivo, sono frequenti anche le infezioni virali, e non si osserva la formazione di pneumatoceci a livello polmonare.

## E LA GENETICA?

L'osservazione di un paziente con HIES e ritardo mentale, che presentava un'ampia delezione a livello del braccio lungo del cromosoma 4, spinse Gribbacher e colleghi a condurre una indagine di *linkage* per tale regione. Fu osservata un'associazione con il marker D4S428 con un LOD score di 3.61. Non è stato tuttora identificato un gene responsabile della patologia in tale zona. Nel 2006 Minegishi dimostrò in un paziente con HIES a trasmissione autosomica recessiva la mutazione in omozigosi del gene TYK2. Qualche mese più tardi, in un gruppo di pazienti con HIES sporadica, gli stessi autori misero in evidenza la presenza di mutazioni in eterozigosi del gene STAT3.

## PATOGENESI

La concentrazione normale delle IgE nel siero è < 100 IU/mL. Nei pazienti con HIES le IgE sono notevolmente aumentate: più di 2.000 IU/ml.

L'aumento delle IgE è il dato più evidente di una complessa disfunzione immunologica che interessa anche i linfociti T e la loro differenziazione Th1/TH2.

Gli studi di Minegishi hanno chiarito i meccanismi patogenetici che sono alla base delle alterazioni dell'immunità innata ed adattiva dell'HIES AD/sporadica e dell'HIES AR.

STAT3 è coinvolta nella trasmissione del segnale di molteplici fattori solubili. Tutte le mutazioni ad oggi evidenziate cadono nel dominio SH2 e nel dominio di legame al DNA.

L'alterazione della trasmissione del segnale dell'IL-6 spiega l'assenza dei tipici segni della infiammazione acuta. Una ridotta trasmissione attraverso l'asse dell'IL23 e dell'IL-17 predispone alle infezioni da batteri extracellulari. Il deficit di segnalazione attraverso l'IL22 con ridotta produzione di B-defensina può giustificare un'abnorme risposta infiammatoria

distruttiva con la formazione di pneumatoceci a livello polmonare e di ascessi freddi a livello cutaneo. STAT3 interviene inoltre nella trasmissione del segnale di diversi fattori di crescita (G-CSF, EGF) ed ha un ruolo importante nella differenziazione degli osteoclasti e degli osteoblasti e ciò è alla base delle manifestazioni cliniche del sistema scheletrico e del tessuto connettivo.

Nel paziente di Minegishi con la forma di HIES AR le mutazioni in omozigosi di TYK2 determinano un'alterazione della trasmissione del pathway dell'IL-23, che predispone alle infezioni da batteri extracellulari come nella forma di HIES sporadica/dominante, dell'IFN- $\lambda$  che giustifica la suscettibilità alle infezioni da virus, e dell'IL-12 che spiega le infezioni da germi intracellulari (micobatteri).

Le STAT sono una classe di proteine che hanno un ruolo chiave nella catena di trasduzione del segnale intracellulare. Il legame citochina-recettore cellulare attiva alcune chinasi (Jak1, Jak2, Jak3 e Tyk2), le quali fosforilano il recettore stesso e altre Jaks con un meccanismo a cascata. La fosforilazione dei residui di tirosina del recettore crea dei siti di legame per le STATs, che vengono reclutate dal complesso molecolare recettore-Jak e infine subiscono anch'esse una fosforilazione da parte delle Jaks. A seguito della fosforilazione le STAT dimerizzano e migrano verso il nucleo della cellula inducendo la trascrizione di alcuni geni (Fig. 4).

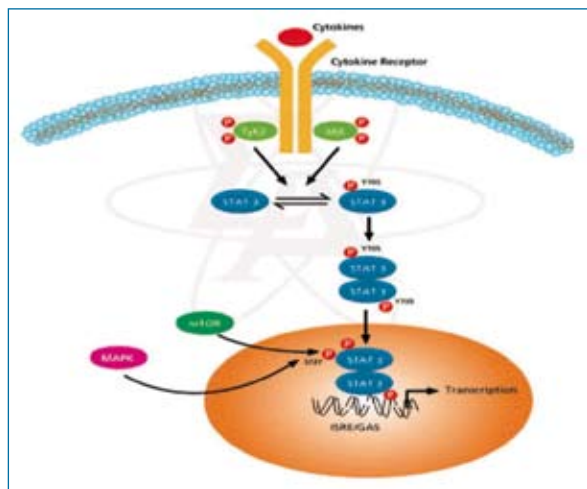


FIG. 4. Trasduzione del segnale intracellulare da parte delle chinasi STAT3 e TYK2.

## COME SI MANIFESTA LA MALATTIA?

Una grave forma di dermatite atopica si manifesta in genere, nei pazienti affetti da HIES, entro i primi due mesi dopo la nascita con fasi di attenuazione e riattivazione (così come era accaduto alla nostra piccola paziente). Le lesioni tipiche sono micro papule e micro vescicole pruriginose che si ricoprono di essudato sieroso e croste e con il tempo assumono un colore grigiastro. Le lesioni si infettano con facilità (lo stafilococco è in genere il principale responsabile dell'impetiginizzazione). Sono spesso interessati anche il sottocute ed eventualmente i linfonodi satelliti (anche in queste sedi si possono formare ascessi "freddi"). Oltre all'interessamento di cute e linfonodi si possono avere infezioni a carico di altri apparati. Frequenti sono infatti le sinusiti, otiti, artriti, osteomieliti, sepsi. Le più tipiche sono le polmoniti da Stafilococco o Haemophilus con la formazione di "pneumatoceci". Le manifestazioni allergiche sono spesso gravi: asma bronchiale, gastroenterite allergica, cheratocongiuntivite, reazione a farmaci, shock anafilattico. Importante è differenziare la malattia da forme di dermatite atopica grave, allergia alimentare e ipereosinofilia (Tab. I).

## EPIDEMIOLOGIA

È una rara immunodeficienza congenita di cui sono stati descritti sino ad oggi circa 250 casi in tutto il mondo. Il range di età alla diagnosi va dai primi mesi ai 60 anni con il maggior numero di casi descritti in età adulta, quando la storia delle infezioni ed il fenotipo facciale diventano più suggestivi e la diagnosi più agevole.

## COME SI FA DIAGNOSI?

La diagnosi si basa sui segni clinici precoci (dermatite, infezioni, manifestazioni allergiche, iperlassità legamentosa, ecc.) e su alcuni esami di laboratorio (aumento notevole delle IgE > 2500 IU/mL). Grimbacher propose uno score diagnostico che si usa tutt'oggi (Tab. II). In base a questo sistema si parla di diagnosi probabile per pazienti con score > 15; possibile se lo score è > di 30, e diagnosi definitiva se questo supera 60. Inizialmente, nel bambino molto piccolo, la malattia viene quasi sempre scambiata con la dermatite atopica.

**TAB. I.**  
Caratteristiche differenziali tra dermatite atopica e HIES.

<b>Dermatite atopica</b>	<b>HIES</b>
Età di esordio dopo le 8 settimane	Età di esordio entro le prime 8 settimane
Infezioni superficiali	Infezioni profonde con formazione di ascessi
Assenza di caratteri peculiari del viso	Caratteri del viso grossolani
Assenza di alterazioni dello scheletro e del connettivo	Alterazioni dello scheletro e del connettivo
Da: Grimbacher, et al. HIES with recurrent infection- an Autosomal Dominant multisystem disorder. N Eng J Med 1999.	

**TAB II.**  
Scoring system clinico e di laboratorio per la diagnosi di HIES.

<b>Caratteristiche cliniche</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>10</b>
Livelli di IgE sieriche (U/ml)	< 200	200-500			501-1000				1.000-2.000	> 2.000
Ascessi cutanei	Nessun		1-2		3-4				> 4	
Polmoniti (n. episodi)	Nessun		1		2		3		> 3	
Anomalie del parenchima polmonare	Ass.						Bronchiectas.		Pneumatoc.	
Denti decidui ritenuti	Nessun	1	2		3				> 3	
Scoliosi, curva maggiore	< 10°		10-14°		15-20°				> 20°	
Fratture con traumi lievi	Nessun				1-2				> 2	
Iper eosinofilia (cell/μl)	< 700			700-800			> 800			
Facies caratteristica	Ass		Sfumata			Pres				
Anomalie della linea mediana	Ass					Pres				
Rash neoantale	Ass				Pres.					
Eczema	Ass	Lieve	Moder.		Grave					
Infezioni respiratorie anno	1-2	3	4-6		> 6					
Candidasi	Nessun	Orale	Unghia		Sistem					
Altre infezioni importanti	Nessuna				Gravi					
Infezione fatale	Ass.				Pres.					
Iperestensibilità	Ass.				Pres.					
Linfoma	Ass.				Pres.					
Aumentata ampiezza del naso	< 1 DS	1-2 DS		> 2 DS						
Palato alto	Assente		Presente							
Correzione per età	> 5 anni			2-5 anni		1-2 aa		< 1 a		



In quest'ultima, però, anche se le IgE possono anche essere molto aumentate manca l'immunodeficienza e l'eventuale impetiginizzazione delle lesioni resta superficiale e non si assiste alla formazione degli ascessi "freddi".

## COME SI CURA LA MALATTIA?

In occasione di ogni episodio infettivo bisogna ricorrere alle indagini disponibili per identificare l'agente patogeno. È necessario ricordare la peculiare predisposizione alle infezioni da stafilococco e quindi ricorrere agli antibiotici più attivi su tale germe. Vi è inoltre indicazione alla antibiotico profilassi con cotrimoxazolo. Ma è razionale pensare al trapianto di midollo osseo per la cura della malattia di Giobbe? Al momento no: recentemente è stato descritto il primo trapianto di midollo eseguito in una bambina inglese di 7 anni dove il trapianto è attecchito stabilmente ma la bambina presenta nuovamente tutte le manifestazioni cliniche e immunologiche della malattia.

## E LE PROSPETTIVE DI VITA?

Le maggiori cause di morbidità sono naturalmente rappresentate dalle infezioni: l'80% dei pazienti presenta pneumatoceles, secondari alle infezioni polmonari e approssimativamente la stessa percentuale presenta candidasi cronica mucocutanea e degli annessi. Altra causa di morbidità è rappresentata dall'osteoporosi e dalla fratture ossee che interessano circa il 60% dei soggetti. Si è osservato come nell'età adulta la sindrome possa spesso migliorare (nel 25% dei pazienti adulti le IgE sieriche si riducono fino anche a livelli normali). Nella forma AR prevalgono le complicanze cerebrali, le patologie autoimmuni, le complicanze delle infezioni erpetiche. Naturalmente, la dermatite cronica, le frequenti ospedalizzazioni, le infezioni, causano notevoli sofferenze ed è fondamentale un adeguato sostegno psicologico dei pazienti e dei loro familiari.

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Borges WG, Hensley T, Carey JC, Petrack BA, Hill HR. *The face of Job*. J Pediatr 1998;133:303-5.  
Brestel EP, Klingberg WG, Veltri RW, Dorn JS. *Osteogenesis imperfecta tarda in a child with HIES*. Am J Dis Child 1982;136:774-6.

Buckley RH, Wray BB, Belmaker EZ. *Extreme hyperimmunoglobulin E and undue susceptibility to infection*. Pediatrics 1972;49:59-70.  
Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. *Job's Syndrome: recurrent, "cold" Staphylococcal abscesses*. Lancet 1996;**INSERIRE VOLUME**:1013-5.  
Donabedian H, Gallin JI. *The Hyperimmunoglobulin E recurrent-infection (Job's) syndrome: a review of the NIH experience and literature*. Medicine 1983;62:195-208.  
Dreskin SC, Goldsmith PK, Gallin JI. *Immunoglobulins in the hyperimmunoglobulin E and recurrent infection (Job's) syndrome: deficiency of anti-Staphylococcus aureus immunoglobulin A*. J Clin Invest 1985;75:26-34.  
Freeman AF, Collura-Burke CJ, Patronas NJ, Ilcus LS, Darnell D, Davis J, et al. *Brain abnormalities in patients with HIES*. Pediatrics 2007;119:e1121-5.  
Freeman AF, Kleiner DE, Nadiminti H, Davis J, Quezada M, Anderson V, et al. *Causes of death in HIES*. J Allergy Clin Immunol 2007;119:1234-40.  
Freeman AF, Holland SM. *The hyperIgE syndromes*. Imm All Clin North Am 2008; 28:277-91.  
Gennerey AR, Flood TJ, Albin M, Cant AJ. *Bone marrow transplantation does not modifies HIES*. Bone marrow Trans 2000;2512:1303-5.  
Grimbacher B, Schäffer AA, Holland SM, Davis J, Gallin JI, Malech HL, et al. *Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4*. Am J Hum Gen 1999;65:735-44.  
Hill HR, Ochs HD, Quie PG, Clark RA, Pabst HF, Klebanoff SJ, et al. *Defect in neutrophil granulocyte chemotaxis in Job's syndrome of recurrent "cold" staphylococcal abscesses*. Lancet 1974;2:647-719.  
Hill HR, Quie PG. *Raised serum-IgE levels and defective neutrophil chemotaxis in three children with eczema and recurrent bacterial infection*. Lancet 1974;1:183-7.  
Hoger PH, Boltshauser E, Hitzig WH. *Craniosynostosis in HIES*. Europ J Ped 1985;144:414-7.  
Kimata H. *High dose intravenous gamma-globulin treatment for HIES*. J Allergy Clin Immunol 1995;95:771-4.  
Kirchner SG, Sivit CJ, Wright PF. *HIES: association with osteoporosis and recurrent fractures*. Radiology 1985;156:362.  
Renner ED, Puck JM, Holland SM, Schmitt M, Weiss M, Frosch M, et al. *Autosomal recessive hyperimmunoglobulin E syndrome: a distinct disease entity*. J Pediatr 2004;144:93-9.  
Ugazio AG, Duse M, Notarangelo LD, Plebani A, Porta F. *Il bambino Immunodepresso*. II ed. **INDICARE CASA EDITRICE, CITTA' E ANNO DI PUBBLICAZIONE**.  
Van Scoy RE, Hill HR, Ritts RE Jr, Quie PG. *Familial neutrophil chemotaxis defect, recurrent bacterial infections, mucocutaneous candidiasis, and HYperimmunoglobulinemia E*. Ann Intern Med 1975;82: 766-811.  
White LR, Iannetta A, Kaplan EL, Davis SD, Wedgwood RJ. *Leucocytes in Job's syndrome*. (Letter) Lancet 1969;1:630.





**Elisabetta Pandolfi  
Maria Giulia Marino  
Francesco Gesualdo  
Mariateresa Romano**

*U.O. di Epidemiologia,  
Ospedale Pediatrico  
Bambino Gesù, Roma*

*pandolfi.elisabetta@gmail.com*

*Gli Autori dichiarano di  
non avere alcun conflitto di  
interesse con l'argomento  
trattato nell'articolo.*

# Vaccinare i bambini con patologia cronica? È meno difficile di quello che sembra!

## QUESITO 1: INFEZIONE DA HIV

Giuseppe è un ragazzo di 12 anni che ha contratto l'infezione da HIV alla nascita; attualmente le sue condizioni di salute sono buone. A scuola a Giuseppe hanno dato una lettera in cui invitano i suoi genitori ad aderire alla campagna di vaccinazione contro la varicella per gli adolescenti con anamnesi negativa in seguito ad un progetto della ASL. Il padre vi telefona per chiedervi se è il caso che Giuseppe effettui questa vaccinazione, soprattutto perché vi riferisce di aver letto da qualche parte che è un vaccino che contiene un virus vivo e quindi potenzialmente pericoloso per la vita di suo figlio.

Nei pazienti HIV-positivi l'infezione da varicella può dare manifestazioni cliniche più severe, una durata della malattia prolungata e rischio di complicanze più elevato rispetto ai soggetti sani. La vaccinazione è quindi raccomandata, sulla base dei dati disponibili a livello internazionale, nei bambini con infezione da HIV con livelli di linfociti T CD4+  $\geq 15\%$  ( $\geq 25\%$  secondo le indicazioni dei piani vaccinali italiani). Il vaccino è ben tollerato ed ha un'efficacia elevata sebbene la risposta anticorpale possa essere più bassa nei bambini più grandi, negli adolescenti e negli adulti. In base alle condizioni attuali di salute di Giuseppe la vaccinazione contro la varicella è sicuramente da raccomandare (Tab. I) <sup>1-6</sup>.

## QUESITO 2: FIBROSI CISTICA

Daniele ha 2 anni e da circa sei mesi gli è stata diagnosticata la fibrosi cistica. Suo cugino Fabio frequenta la scuola elementare vicino casa dove recentemente si sono verificati dei casi di "meningite". La mamma di Daniele è molto preoccupata perché Daniele, che gioca spesso con il cuginetto, ha effettuato solo le vaccinazioni di routine, e non è stato vaccinato contro la meningite per via della sua patologia. Si rivolge a voi per sapere cosa può fare per proteggere suo figlio.

La meningite, seppur grave, è una malattia rara che può essere causata da diversi microorganismi. La maggior parte di questi sono virus per i quali non esiste un vaccino disponibile. Per alcuni invece è disponibile un vaccino sicuro ed efficace che può essere somministrato al bambino insieme alle vaccinazioni di routine. La fibrosi cistica non rappresenta una controindicazione alla vaccinazione; al contrario per

questa patologia sono raccomandate oltre alle vaccinazioni di routine, anche la vaccinazione contro lo pneumococco, l'influenza, il morbillo, la rosolia, la parotite (MPR) e la varicella. Quindi sarebbe opportuno che Daniele, proprio in virtù della sua patologia, effettuasse le vaccinazioni indicate secondo il calendario vigente (Tab. I) <sup>2 3 6 7-11</sup>.

### QUESITO 3: DIABETE MELLITO

Giulia giunge alla vostra osservazione per un'eruzione cutanea diffusa sul tronco e sugli arti. È una bimba di 20 mesi affetta da diabete di tipo 1, diagnosticato 3 mesi fa. La madre è molto preoccupata perché ha paura si tratti di morbillo. Dopo aver visitato la bambina tranquillizzate la madre dicendole che non si tratta di una malattia esantematica e in quell'occasione chiedete alla madre se Giulia è stata vaccinata per morbillo, rosolia, parotite. La madre afferma che il diabete potrebbe essere stato scatenato dai vaccini obbligatori effettuati nel primo anno di vita, e poiché ha paura che possano precipitare la sua malattia ha deciso di non fare altre vaccinazioni alla bambina, ma vi chiede come può proteggerla.

L'aumento dei casi di DM1 (Diabete Mellito tipo 1) negli ultimi anni, ha fatto ipotizzare ad alcuni autori che questo dato sia in relazione con le vaccinazioni, dato che vi è la tendenza ad aumentarne il numero. In realtà si tratta di ipotesi attualmente prive di una qualsiasi evidenza scientifica; è assai probabile che saltando le vaccinazioni, un soggetto diventi ugualmente diabetico in seguito ad una patologia intercorrente o ad un periodo fisiologico

particolare come può essere l'attraversamento della fase puberale. In tutti i bambini con diabete mellito tipo I bisogna controllare lo stato vaccinale (dosi e tempi di somministrazione) per le vaccinazioni obbligatorie o universalmente raccomandate e procedere con lo schema vaccinale previsto a livello nazionale. Non ci sono controindicazioni all'effettuazione delle vaccinazioni siano esse quelle di routine o quelle raccomandate (Tab. I) <sup>2 3 6-9 12</sup>.

### QUESITO 4: SINDROME DI DOWN

Matteo è un bambino di dieci anni affetto da Sindrome di Down in buone condizioni di salute che frequenta l'Associazione Famiglie Persone Down tre volte a settimana per praticare sport. La madre è venuta a sapere da un'amica dell'Associazione che i bambini Down devono essere vaccinati contro l'influenza, pertanto si reca presso il Centro vaccinale della sua Asl per sapere se questo è vero e per chiedervi come mai il suo Pediatra non gliel'ha mai consigliato.

Le persone affette da Sindrome di Down in buone condizioni di salute non presentano alcuna controindicazione alle vaccinazioni e devono eseguire quelle raccomandate per età secondo il calendario vaccinale. La vaccinazione antiinfluenzale, dunque, in questi bambini può essere effettuata senza alcun rischio, ma non ha una raccomandazione specifica rispetto ai pazienti con sindrome di Down. È raccomandata, secondo quanto riportato nelle indicazioni nazionali ed internazionali, agli individui con sindrome di Down solo in presenza di cardiopatia o di immunodeficit (Tab. I) <sup>2 3 5-8</sup>.

#### TAB. I.

Coperture vaccinali tra i 12 e i 24 mesi per le vaccinazioni anti-influenzale, anti-pneumococcica e anti-varicella. Icona 2003, dati nazionali.

% Copertura vaccinale (IC 95%)		
	Almeno una dose	Ciclo vaccinale completo*
<b>Influenza</b>		
Bambini a rischio	7,9 (3,3-12,8)	5,6 (1,6-9,5)
Tutti i bambini	1,5 (1,1-1,9)	1,0 (0,7-1,3)
<b>Pneumococco</b>		
Bambini a rischio	6,3 (1,7-10,9)	2,4 (0,1-4,6)
Tutti i bambini	2,7 (2,3-3,2)	0,5 (0,3-0,7)
Varicella	-	0,1 (0,1-0,3)

\* due dosi di anti-influenzale, tre dosi di anti-pneumococco, una dose di antivariella

## QUESITO 5: SINDROMI COMIZIALI

Elisabetta è una bambina di 4 anni che ha iniziato a soffrire di crisi epilettiche all'età di 3 mesi e che attualmente mantiene sotto controllo la sintomatologia con opportuna terapia medica. Dato che la famiglia di Elisabetta ha recentemente traslocato da un'altra città, i suoi genitori si presentano nel vostro ambulatorio di neurologia per prendere i contatti con il nuovo specialista che dovrà seguire la figlia. Durante il colloquio venite a sapere che nel suo primo anno di vita ad Elisabetta non è stata somministrata la vaccinazione esavalente ma unicamente l'antidifterica, l'antitetanica, l'antipoliomielite e l'antiepatite B. La mamma vi spiega che lo specialista che seguiva la bambina aveva consigliato di eseguire solo alcuni vaccini visto che il quadro della malattia non era ancora controllato. A questo punto, notando la vostra curiosità a riguardo, la mamma vi chiede preoccupata se il consiglio del medico era stato corretto e se Elisabetta deve essere vaccinata nuovamente.

La presenza di disturbi neurologici progressivi, epilessia non controllata o encefalopatia progressiva rappresenta una precauzione valida per rimandare la vaccinazione anti-DTP (legata alla componente pertossica del vaccino) fino alla stabilizzazione della patologia. Nel caso di Elisabetta la malattia è attualmente ben controllata attraverso la terapia quindi è necessario consigliare alla mamma di completare le vaccinazioni che la bambina non aveva effettuato in precedenza, informandola anche dell'opportunità di eseguire (se ancora non le ha fatte) la vaccinazione per l'influenza, l'MPR ed eventualmente la varicella (Tab. I) <sup>2 3 6 7 9 11 13</sup>.

## INTRODUZIONE

Per sostenere la vaccinazione dei pazienti con patologie croniche, il Ministero della Salute nel nostro Paese e numerosi organismi governativi e scientifici a livello nazionale ed internazionale hanno implementato campagne informative, investito su attività di formazione e formulato raccomandazioni, anche se largamente basate su opinioni di esperti o su studi in popolazioni limitate. Le vaccinazioni in questi gruppi rientrano inoltre tra le

priorità del Piano Sanitario Nazionale incluse nei livelli essenziali di assistenza (LEA) che le Aziende Sanitarie devono garantire.

I dati di copertura vaccinale relativi ai bambini con malattie croniche indicano come questi gruppi, che dovrebbero essere particolarmente tutelati, siano invece generalmente poco protetti. In Italia non vi sono molte informazioni a riguardo, ma una valutazione in tal senso è stata effettuata nel corso dello studio Icona del 2003: dei 4.602 bambini selezionati, 126 (2,7%) presentavano a detta dei genitori una patologia di base. Si trattava in 71 casi di malattie croniche, in 46 di malformazioni congenite, in 5 di deficit della risposta immune e in 4 di diabete <sup>14</sup>. Nella Tabella II è riportata la copertura vaccinale per influenza, pneumococco e varicella, sia per il totale dei bambini campionati che per i bambini a rischio. Sul totale dei bambini campionati, la percentuale di bambini vaccinati per influenza e pneumococco è inferiore al 3%, mentre quella per varicella è inferiore all'1%. Per i bambini con patologie croniche, la copertura vaccinale sia per influenza che per pneumococco è inferiore al 10%.

Oltre alla presenza di una malattia del bambino che risulta essere nel 60% dei casi il motivo della mancata o ritardata vaccinazione, il determinante più importante evidenziato dalla stessa indagine per qualunque delle immunizzazioni è la mancanza di adeguata informazione rivolta ai genitori, che spesso temono i pericoli da vaccino o ne mettono in discussione l'efficacia <sup>14</sup>. Alcuni studi internazionali indicano come le informazioni in grado di favorire l'atteggiamento dei genitori nei confronti delle vaccinazioni siano articolate e non siano limitate ai soli dettagli tecnici, e concordano comunque sul fatto che l'adeguata informazione dei genitori sia associata allo stato vaccinale dei figli <sup>14 15</sup>.

Di fatto il punto di riferimento dei genitori per quanto riguarda le decisioni sulle vaccinazioni è il pediatra di famiglia a cui viene richiesta la maggior parte delle informazioni <sup>16 17</sup>. Per documentare meglio le coperture vaccinali dei bambini con patologie di base e dunque a maggior rischio di complicanze, sarebbe importante effettuare una raccolta di dati aggiornati a livello locale e regionale,

TAB. II

Raccomandazioni per le vaccinazioni nei bambini affetti da HIV, Fibrosi cistica, Diabete mellito, Sindrome di Down, malattie neuromuscolari e sindromi comiziali.

	Infezione da HIV	Fibrosi cistica	Diabete mellito di tipo I	Sindrome di Down	Malattie neuromuscolari Sindromi comiziali
DTP-Polio	Raccomandata	Raccomandata	Raccomandata	Raccomandata	Raccomandata Rinvio vaccinazione in caso di: disturbi neurologici progressivi, epilessia non controllata, encefalopatia progressiva legato a componente aP del vaccino
Hib	Raccomandata	Raccomandata	Raccomandata	Raccomandata	Raccomandata
Antiepatite B	Raccomandata	Raccomandata	Raccomandata	Raccomandata	Raccomandata
Antinfluenzale*	Raccomandata	Raccomandata	Raccomandata	Raccomandata in presenza di cardiopatia o immunodeficit (valutare la vaccinazione se bambini precocemente scolarizzati)	Raccomandata
Anti-pneumococcica	Raccomandata (Eptavalente: età ≤ 5 anni; 23-valente: età >5 anni)	Raccomandata (Eptavalente: età ≤ 5 anni; 23-valente: età >5 anni)	Raccomandata (Eptavalente: età ≤ 5 anni; 23-valente: età >5 anni)	Raccomandata in presenza di cardiopatia o immunodeficit (Eptavalente: età ≤ 5 anni; 23-valente: età > 5 anni)	Raccomandata in presenza di condizioni associate a perdita di liquido cefalo-rachidiano (Eptavalente: età ≤ 5 anni; 23-valente: età > 5 anni)
Anti-meningococco C	Raccomandata in sottocategorie a rischio (pz. con asplenia o viaggiatori verso aree endemiche per meningo-C)	Raccomandata in pazienti che vivono in aree endemiche per meningococco C	Raccomandata in pazienti che vivono in aree endemiche per meningococco C	Raccomandata in pazienti che vivono in aree endemiche per meningococco C	Raccomandata in pazienti che vivono in aree endemiche per meningococco C
MPR	Raccomandata se linfociti T CD4 ≥ 15%	Raccomandata. Controindicazione: Immunodepressione (assunzione di steroidi a dose > 2 mg/kg/die o immunodepressione secondaria a trapianto; la terapia steroidea per aerosol non rappresenta una controindicazione)	Raccomandata	Raccomandata Controindicazione: immunodepressione severa	Raccomandata
Antivaricella	Raccomandata se linfociti T CD4 ≥ 15%	Raccomandata. Controindicazione: Immunodepressione (assunzione di steroidi a dose > 2 mg/kg/die o immunodepressione secondaria a trapianto; la terapia steroidea per aerosol non rappresenta una controindicazione)	Nessuna specifica. Non è possibile formulare la raccomandazione sulla base dei dati disponibili	Nessuna specifica. Non è possibile formulare la raccomandazione sulla base dei dati disponibili Controindicazione: immunodepressione severa	Sebbene non sia possibile formulare raccomandazioni specifiche sulla base dei dati disponibili, tale vaccinazione va considerata in caso di malattie metaboliche associate a ritardo dello sviluppo psico-motorio o epilessia per il rischio di scompensi metabolici in corso di febbre

con l'obiettivo di sensibilizzare in particolare i pediatri, i medici di base ed i centri di riferimento per le patologie croniche. Lo stesso Piano Nazionale Vaccini vigente ed il Piano Sanitario Nazionale sottolineano la necessità di privilegiare l'informazione dei genitori per favorire i programmi vaccinali. Purtroppo né il pediatra di famiglia, né il professionista che lavora negli ambulatori vaccinali può disporre di strategie informative standardizzate per la popolazione dei genitori italiani<sup>18 19</sup>.

Per garantire il miglioramento delle coperture, particolarmente nei gruppi a rischio, è necessario attuare tutte le misure dotate di evidenza di efficacia atte ad aumentare le coperture vaccinali<sup>20</sup>. Le uniche misure risultate realmente efficaci sono i sistemi di promemoria e sollecito per i clinici e la popolazione, l'offerta attiva e gratuita delle vaccinazioni e gli interventi combinati. Uno studio sui sistemi di reminder e chiamata attiva ha dimostrato l'efficacia nell'aumentare le coperture vaccinali nei bambini con asma dal 5% al 32%<sup>21</sup>. Una fascia di età che meriterebbe una maggiore attenzione è anche quella degli adolescenti affetti da malattie croniche: si tratta di un gruppo particolarmente "debole" in quanto composto da soggetti non ancora adulti e non più sotto la completa tutela dei genitori. Offrire una serie di servizi integrati per la gestione di questi pazienti potrebbe allora rappresentare una sfida, ma anche una grande opportunità per la qualità della sanità regionale e locale del nostro Paese.

## IL PROGETTO V+

Il Centro per il Controllo delle Malattie (CCM) del Ministero della Salute ha finanziato uno studio che vede la partecipazione di tre Regioni (Liguria, Lazio e Campania) e che ha lo scopo di individuare alcuni determinanti di vaccinazione nelle popolazioni pediatriche con patologia cronica e di implementare e sperimentare alcune strategie integrate per migliorare la copertura vaccinale in queste categorie. I gruppi presi in considerazione sono i bambini tra i 6 mesi e i 14 anni affetti da Fibrosi cistica, Diabete mellito, S. di Down, Infezione da HIV e patologie neurologiche che compromettono la funzionalità respiratoria e malattie convulsivanti.

Attraverso dei questionari dedicati verranno raccolte informazioni sul percorso dei pazienti nelle vaccinazioni, le cause di mancata o ritardata profilassi, la conoscenza e l'attitudine circa le malattie prevenibili con la vaccinazione; verrà inoltre raccolta la storia vaccinale per qualunque delle immunizzazioni somministrate allo scopo di calcolare la copertura vaccinale e l'adeguatezza dei tempi di somministrazione delle vaccinazioni.

Ad un campione di pediatri di famiglia, di medici dei servizi specialistici e di medici dei servizi vaccinali nelle aree geografiche nelle quali si svolgerà lo studio verrà somministrato un questionario orientato alla conoscenza, attitudine e pratica nei confronti delle vaccinazioni dei gruppi a rischio.

L'obiettivo è quello di mettere a punto un sistema basato sul web in grado di ospitare una serie di informazioni sulle vaccinazioni, inclusi i record individuali. La realizzazione della base di dati relativa ai pazienti con patologie a rischio si affiancherà alle anagrafi vaccinali regionali esistenti e avrà lo scopo principale di garantire l'accesso alla storia vaccinale dei pazienti con patologia cronica al di fuori della rete degli ambulatori vaccinali pubblici, in modalità protetta attraverso una procedura di autenticazione. Simultaneamente alla messa a punto della piattaforma per la registrazione dei dati, verrà sviluppata una base di conoscenza nella quale verranno contenute ed aggiornate le raccomandazioni per l'indicazione ed il timing delle vaccinazioni secondo la categoria a rischio e la patologia del paziente. Questa componente del sistema verrà collegata all'archivio dei dati vaccinali.

Il sistema potrà, quindi, essere programmato in modo da inviare un messaggio al medico indicato dalla famiglia ed eventualmente alla famiglia stessa, in prossimità della vaccinazione da eseguire (SMS o email). Anche i pediatri di famiglia, disponibili a sperimentare un'applicazione incorporata nella cartella clinica elettronica, verranno coinvolti in questi sistemi di reminders.

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I pazienti con patologie croniche, come le cardiopatie, le malattie del Sistema Nervoso



Centrale o i deficit immunitari, hanno un rischio superiore di sviluppare con maggiore frequenza alcune malattie infettive prevenibili con le vaccinazioni. Numerose sono le campagne informative, le attività di formazione e le raccomandazioni nazionali e internazionali, che indicano questi gruppi come target di strategie vaccinali speciali<sup>2 3 6 7 9 11 13 22</sup>.

Nonostante questo, le coperture vaccinali in questi gruppi sono modeste e disomogenee sia in Italia che in altri paesi<sup>14</sup>. Talvolta la malattia cronica preesistente viene erroneamente considerata una controindicazione per alcuni vaccini e spesso in questi pazienti le vaccinazioni richieste sono inutilmente rimandate. La difficoltà nel raggiungere questi gruppi sta in una molteplicità di fattori rappresentati, oltre che dalla necessità di identificare i soggetti che debbano fare profilassi, dalla sovrapposizione delle figure professionali coinvolte nella gestione dei pazienti con patologie croniche<sup>23</sup>.

È fondamentale indagare nuove metodologie integrate per incrementare la protezione delle categorie che maggiormente necessitano delle misure di profilassi vaccinale. Uno dei punti cardine del progetto "Strategie per il miglioramento della copertura vaccinale nei bambini con patologia cronica" è proprio la sperimentazione di un sistema integrato di tecnologie informatiche utili a favorire l'incremento delle coperture vaccinali nei pazienti con patologie croniche. Lo scopo è quello di rendere accessibile e fruibile la base di dati delle vaccinazioni della popolazione attraverso la realizzazione di anagrafi vaccinali elettroniche, e un aspetto sicuramente cruciale del progetto riguarderà l'accettazione e l'utilizzo dei sistemi elettronici e il loro funzionamento<sup>24</sup>.

Come già indicato dal Piano Nazionale Vaccini e dal Piano Sanitario Nazionale, favorire l'informazione e la partecipazione delle famiglie e delineare per loro il percorso più conveniente per le vaccinazioni sarà la strategia vincente per migliorare la compliance e di conseguenza le coperture vaccinali in questi gruppi.

## BIBLIOGRAFIA

<sup>1</sup> Le vaccinazioni nel bambino da madre HIV-1 positiva. *Registro Italiano per l'Infezione da HIV*. RIP 1994.

- <sup>2</sup> Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni. 4° edizione NIV. Dicembre 2008.
- <sup>3</sup> *Linea guida clinica sulle vaccinazioni a rischio*. Ospedale Pediatrico Bambino Gesù. Disponibile al sito: [www.ospedalebambinogesu.it](http://www.ospedalebambinogesu.it).
- <sup>4</sup> Kaplan JE. *Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections among HIV-exposed and HIV-infected children 2008*. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov/>
- <sup>5</sup> Fiore AE, Shay DK, Broder K, Iskander JK, Uyeki TM, Mootrey G, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2008*. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-60.
- <sup>6</sup> American Academy of Pediatrics. *Committee on Infectious Diseases. Prevention of Varicella: recommendation for use of varicella vaccine in children, including a recommendation for a routine 2-dose varicella immunization schedule*. *Pediatrics* 2007;120:221-31.
- <sup>7</sup> Piano Nazionale Vaccinazioni 2005/07.
- <sup>8</sup> Piano Regionale Vaccinazioni Lazio 2005/07.
- <sup>9</sup> Circolare Ministeriale per la prevenzione ed il controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2008/2009.
- <sup>10</sup> Tran C, Pitts J. *Improving influenza vaccine compliance through patient education for patients with cystic fibrosis*. *J Pediatr Health Care* 2007;21:57-61.
- <sup>11</sup> NACI. *Statement on influenza vaccination for the 2008-2009 season*. *Canada Communicable Disease Report* 2008;34(7).
- <sup>12</sup> Brydak LB, Machala M. *Humoral immune response to influenza vaccination in patients from high risk groups*. *Drugs* 2000;60:35-53.
- <sup>13</sup> NACI. *Update to statement on varicella vaccine*. *Canada Communicable Disease Report* 2002;28(2).
- <sup>14</sup> Gruppo di lavoro ICONA. *ICONA 2003: indagine nazionale sulla copertura vaccinale infantile*. *Rapporti ISTISAN* 2003;03/37.
- <sup>15</sup> Smith PJ, Chu SY, Barker LE. *Children Who have received no vaccines: who are they and where do they live?* *Pediatrics* 2004;114:187-95.
- <sup>16</sup> Tozzi AE, Binkin N, Salmaso S, Luzi S, Scuderi G, Meduri FR, et al. *Le madri italiane e la vaccinazione antipertosse*. *Rivista Italiana di Pediatria* 1992;18:433-42.
- <sup>17</sup> Azzari C, Bartolozzi G, Esposito S, Fara GM, Lo Giudice M, Tozzi AE, et al. *Conoscenza, attitudine e pratica delle famiglie in tema di vaccinazioni*. **INDICARE LA RIVISTA 2005; INDICARE VOLUME E PAGINE.**
- <sup>18</sup> Ministero della Salute. *Piano Nazionale Vaccini 2005-2007*. Suppl. Ordinario GU n.63 del 14/04/2005.
- <sup>19</sup> Ministero della Salute. *Piano Sanitario Nazionale 2006-2008*. Disponibile su [http://www.ministerosalute.it/resources/static/primopiano/316/PSN\\_2006\\_08\\_28\\_marzo.pdf](http://www.ministerosalute.it/resources/static/primopiano/316/PSN_2006_08_28_marzo.pdf)



- <sup>20</sup> Task Force on Community Preventive Services. *Recommendations regarding interventions to improve vaccination coverage in children, adolescents, and adults.* Am J Prev Med 2000;18:92-96.
- <sup>21</sup> Gaglani M, Riggs M, Kamenicky C, Glezen WP. *A computerized reminder strategy is effective for annual influenza immunization of children with asthma or reactive airway disease.* Pediatr Infect Dis J 2001;20:1155-60.
- <sup>22</sup> Kingsley JD, Varman M, Chatterjee A, Kingsley RA, Roth KS. *Immunizations for patients with metabolic disorders.* Pediatrics 2006;118:e460-70.
- <sup>23</sup> Bonanni P. *Vaccination and risk groups - How can we really protect the weakest.* Human Vaccines 2007;3:217-8.
- <sup>24</sup> Dombkowski KJ, Leung SW, Clark SJ. *Provider attitudes regarding use of an immunization information system to identify children with asthma for influenza vaccination.* J Public Health Management practice 2007;13:567-71.



**Riccardina Tesse**  
**Laura Spadavecchia**

*Dipartimento di  
Biomedicina dell'Età  
Evolutiva, Clinica  
Pediatria "S. Maggiore",  
Università di Bari*

*nucciatesse@hotmail.com*

*Gli Autori dichiarano di  
non avere alcun conflitto di  
interesse con l'argomento  
trattato nell'articolo.*

# Trattamento con ciclosporina collirio e follow-up della cheratocongiuntivite vernal in età pediatrica

## RIASSUNTO

Colliri a base di cortisone e di ciclosporina ad alte concentrazioni sono stati proposti per il trattamento della cheratocongiuntivite Vernal (VKC) severa in età pediatrica. Obiettivo del nostro studio è stato verificare in una ampia casistica di bambini affetti da VKC l'efficacia del trattamento con ciclosporina 1%, e di identificare eventuali fattori condizionanti la risposta alla terapia. Abbiamo arruolato in un trial aperto 197 bambini con VKC severa, i quali hanno ricevuto ciclosporina topica all'1% per 4 mesi. Sono stati determinati due "scorad" oculistici, uno oggettivo e l'altro soggettivo, all'ingresso dello studio, dopo 2 settimane e dopo 4 mesi. I pazienti sono stati sottoposti a skin prick tests e all'analisi microscopica delle cellule endoteliali corneali; sono stati anche determinati i loro valori sierici di IgE totali e di ciclosporinemia.

Il valore medio degli scores di severità dei sintomi soggettivi e dei segni oggettivi oculari risultava significativamente ridotto in tutti i bambini dopo 2 settimane e dopo 4 mesi di trattamento rispetto all'ingresso ( $p < 0,001$ ). Non sono stati trovati livelli di ciclosporinemia nel sangue dei pazienti, né le loro cellule corneali risultavano alterate. I soggetti che hanno iniziato precocemente la terapia, rispetto all'esordio della malattia, e/o che avevano eseguito più cicli terapeutici mostravano un miglioramento sensibile rispetto a tutti gli altri pazienti.

I nostri dati suggeriscono che l'uso topico di ciclosporina 1% per periodi successivi di trattamento costituisce la terapia più efficace nel controllo dei sintomi e dell'infiammazione locale nella VKC severa dell'età pediatrica.

## PREMESSE

La cheratocongiuntivite Vernal (VKC) è una malattia oculare dell'età pediatrica con esordio intorno alla prima decade di vita ed una risoluzione spontanea nella maggioranza dei casi verso la fine della seconda decade di età<sup>1</sup>. È una patologia emergente, si calcola che in Italia vi siano circa 5000 pazienti affetti, con una maggiore prevalenza nei soggetti di sesso maschile, ed è una condizione clinica importante che può comportare, se pur raramente, esiti sfavorevoli permanenti a livello oculare. È diffusa prevalentemente in regioni dal clima caldo e temperato come il Bacino del Mediterraneo, la Penisola Arabica, il Pakistan, l'India ed alcuni Stati dell'Africa Equatoriale<sup>1</sup>. Le manifestazioni

cliniche della VKC hanno carattere stagionale, infatti iniziano a primavera e si protraggono fino all'autunno. Nella VKC si distinguono tre forme cliniche: tarsale, limbare e mista che differiscono per la localizzazione dei segni e per il diverso coinvolgimento corneale. Nella forma tarsale sono patognomiche le papille giganti ad "acciottolato", mentre nella forma limbare sono caratteristici gli infiltrati gelatinosi multipli accompagnati a concrezioni di aspetto calcareo puntiformi all'apice, i cosiddetti punti di Trantas <sup>1</sup>.

L'eziopatogenesi è ancora in gran parte sconosciuta. A sostegno di una patogenesi di tipo T helper(h)-2 è il riscontro di elevati livelli di Th2 nelle lacrime e nei campioni bioptici congiuntivali <sup>2,4</sup>, e di Interleuchina(IL)-5 e proteina cationica degli eosinofili (ECP) nel secreto lacrimale <sup>5,6</sup>. Comunque il rapporto con l'atopia e la sensibilizzazione IgE è controverso. In una nostra casistica recentemente pubblicata solo il 50% dei soggetti con VKC presentava IgE specifiche per i comuni allergeni <sup>7</sup>. Pucci e coll. inoltre hanno documentato un diverso livello di sensibilizzazione IgE specifica nelle forme a localizzazione limbare piuttosto che tarsali <sup>8</sup>. Tuttavia il meccanismo IgE-mediato non spiegherebbe completamente la severità e il decorso clinico della malattia che sembrerebbero essere condizionate anche da risposte cellulo-mediate. Nel 2006 la Società Internazionale delle Malattie Infiammatorie Oculari ha proposto infatti la suddivisione delle VKC in forme IgE mediate e non-IgE-mediate. Recentemente Leonardi et al. hanno suggerito un ruolo delle cellule dendritiche in questa malattia, proponendo la attivazione diretta di cellule dendritiche dotate di recettori ad alta affinità per le IgE, come meccanismo alternativo capace di innescare la flogosi allergica in pazienti con o senza evidenza di sensibilizzazione IgE-mediata <sup>9</sup>. Il ruolo della immunità innata nella patogenesi della VKC è stato anche proposto da un altro gruppo di studio italiano che ha documentato un aumento degli infiltrati di cellule *Natural Killer* nel secreto congiuntivale e una riduzione delle stesse cellule nel sangue nei pazienti con questa malattia rispetto ai soggetti sani <sup>10</sup>. Altre indagini dimostrerebbero una ridotta attività enzimatica

(istaminasi), geneticamente determinata, nei pazienti con VKC <sup>11</sup>. A supporto della base genetica della VKC vi sono due osservazioni. La prima è che esiste una diversa distribuzione etnica della malattia: la prevalenza di VKC nella popolazione svedese, ad esempio, sarebbe infatti 10 volte inferiore rispetto a quella di origine africana <sup>12</sup>; la seconda è che nei campioni di citologia congiuntivale di pazienti con VKC sono più significativamente rappresentate cellule HLA-DR positive rispetto ai soggetti sani <sup>2</sup>.

## DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON LA CONGIUNTIVITE ALLERGICA

La diagnosi differenziale va fatta principalmente con la congiuntivite allergica, stagionale o perenne, che è generalmente associata a ipersensibilità IgE-mediata ad aeroallergeni, elevati livelli sierici di IgE, e altre malattie allergiche, quali l'asma e la rinite <sup>13</sup>. La sintomatologia della congiuntivite allergica è meno grave della VKC, difficilmente porta a complicanze oculari, si giova delle terapie anti-allergiche generali e topiche e della profilassi ambientale. La positività dei tests cutanei e sierici, i tests di provocazione congiuntivali, la correlazione delle conte poliniche con il periodo e l'intensità dei sintomi ne rendono agevole la diagnosi <sup>13</sup>.

## SINTOMI E COMPLICANZE

Da un punto di vista sintomatologico la VKC è una grave forma di congiuntivite caratterizzata da iperemia congiuntivale, prurito oculare, fotofobia, lacrimazione, sensazione di corpo estraneo, secrezione mucosa, ipertrofia papillare (spesso causa di ptosi palpebrale), papille tarsali e lombari. Possibili complicazioni della malattia sono la neovascolarizzazione corneale e la cheratite puntata superficiale che può evolvere in ulcera corneale. Esiti con danni permanenti al visus sono riportati dall'8 al 47% dei casi, dovuti sia alla malattia (esiti cicatriziali di ulcere corneali, vizi di rifrazione, cheratocono) sia all'impiego di cortisonici topici per lunghi periodi (cataratta, glaucoma) <sup>1</sup>.

Spesso i bambini affetti sono costretti a vivere praticamente al buio, senza poter svolgere le normali attività dei loro coetanei. Il continuo sfregamento delle palpebre favorisce la de-

granulazione dei mastociti e, quindi, il prurito e l'infiammazione, conducendo spesso alla sovrapposizione batterica. Il frequente senso di corpo estraneo è dovuto alla irregolarità della superficie congiuntivale ed alla secrezione mucosa; il dolore è invece indice di compromissione corneale.

L'interessamento corneale può essere presente in tutte le forme di VKC, come cheratite puntata superficiale, mentre le ulcere corneali sono più frequenti nella forma tarsale. Il danno epiteliale corneale è da imputarsi alla degranulazione degli eosinofili attivati e all'effetto tossico delle proteine basiche maggiori (MBP) e dell'ECP<sup>5 14 15</sup>. Gli eosinofili sono infatti il reperto costante e l'elemento cellulare predominante (fino all'80%) della citologia congiuntivale e lacrimale in fase di attività, insieme ai basofili. La flogosi cronica congiuntivale nella VKC è stata assimilata al rimodellamento osservato nella flogosi allergica, in particolare nella infiammazione bronchiale dell'asma.

## TERAPIA

La terapia delle forme lievi e medie è basata sull'uso di colliri antistaminici, inibitori della degranulazione dei mastociti e di antinfiammatori non steroidei; nelle forme gravi si ricorre a corticosteroidi anche per via sistemica e, più recentemente, a colliri a base di ciclosporina 2%<sup>16-19</sup>. Nello studio recentemente pubblicato dal nostro gruppo di lavoro è stata confrontata l'efficacia clinica e biologica dell'impiego di un collirio in preparazione galenica a base di ciclosporina all'1,25% e all'1% in soluzione, in 52 bambini affetti da VKC severa, non rispondente ad altre terapie<sup>7</sup>.

Obiettivo del presente studio è stato verificare in una casistica ampliata di bambini affetti da VKC l'efficacia del trattamento oculare con la concentrazione minima di ciclosporina 1% e di identificare eventuali fattori prognostici della malattia nella popolazione oggetto di studio.

## LA NOSTRA ESPERIENZA

Da aprile 2004 a dicembre 2008 sono stati arruolati nello studio 197 bambini (126 maschi e 71 femmine, range di età 5-14 anni) che presentavano segni e sintomi caratteristici

della VKC grave, non trattati con medicinali topici da almeno 8 settimane, pervenuti da diverse regioni dell'Italia Meridionale, presso il Centro di Immunoallergologia della Clinica Pediatrica "Salvatore Maggiore" dell'Università di Bari. I pazienti reclutati hanno ricevuto in trial aperto ciclosporina 1% (Sandimmun®, preparazione galenica, in veicolo acquoso), alla dose di una goccia per occhio, quattro volte al giorno, per 4 mesi, e la maggior parte di loro ha ricevuto più cicli di trattamento farmacologico topico nel corso degli anni. Solo 7 pazienti con ulcere corneali hanno fatto ricorso ad un collirio concentrato al 2%. Un consenso informato è stato ottenuto dai genitori dei bambini che hanno partecipato allo studio. La ricerca è stata approvata dal Comitato Etico locale.

La diagnosi di VKC è stata posta in base alla valutazione di un diario-score sintomatologico (SS) compilato dai genitori dei piccoli, e di un diario-score obiettivo (SO) compilato dall'oculista, ciascuno con un punteggio da 0 "assente" a 2 "severo", in base alla presenza ed alla gravità dei sintomi e segni soggettivi ed oggettivi quali: prurito oculare, sensazione di corpo estraneo, fotofobia, iperemia congiuntivale, lacrimazione, ipertrofia papillare, papille limbari e tarsali, ulcere corneali, neovascolarizzazione. I bambini erano considerati affetti da una forma grave di VKC se lo score, valutato dallo specialista immuno-allergologo pediatra, era  $\geq 3$  punti per occhio, in ciascun diario. L'iter diagnostico è stato completato con la raccolta di dati anamnestici personali e familiari, la esecuzione di prick tests per comuni inalanti e il dosaggio sierico delle IgE totali e della ciclosporinemia. Sono stati definiti atopici i pazienti con prick-positività per almeno un aeroallergene e/o con livelli ematici di IgE  $\geq 100$  kU/l. Ciascun paziente è stato rivalutato a due settimane e a quattro mesi dal trattamento, attraverso la determinazione degli scores, la visita oculistica completata con la fotografia del segmento anteriore dell'occhio, la conta delle cellule endoteliali della cornea attraverso l'uso di un microscopio speculare (Konan Noncon Specular Microscope SP/9000, Hyogo, Giappone).

## RISULTATI

Dall'analisi degli scores si è osservato che già nelle prime due settimane di trattamento si era verificato un netto miglioramento della situazione oculare dei bambini rispetto all'epoca dell'arruolamento [SS (media  $\pm$  DS):  $2,5 \pm 1,7$  vs.  $5,0 \pm 2,1$ ,  $p < 0,001$ ; SO (media  $\pm$  DS):  $1,7 \pm 1,6$  vs.  $4,1 \pm 1,6$ ,  $p < 0,001$ ], sino alla quasi completa remissione clinica della malattia a 4 mesi [SS:  $0,4 \pm 0,7$  vs.  $5,0 \pm 2,1$ ,  $p < 0,001$ ; SO:  $0,2 \pm 0,5$  vs.  $4,1 \pm 1,6$ ,  $p < 0,001$ ]. Sul totale dei pazienti arruolati, 94 (48%) erano atopici; non c'era alcuna differenza nella media dei due scores nei bambini atopici rispetto ai non allergici. Le forme limbari erano significativamente meno rappresentate rispetto alle tarsali [49 (25%) vs. 148 (75%),  $p < 0,001$ ] ed erano associate ad una minore percentuale di atopia dei soggetti [39 (41%) vs. 55 (59%),  $p = \text{NS}$ ]. Infine 16 (8%) pazienti avevano familiarità per patologie autoimmuni, in particolare celiachia, diabete e psoriasi. Si è inoltre

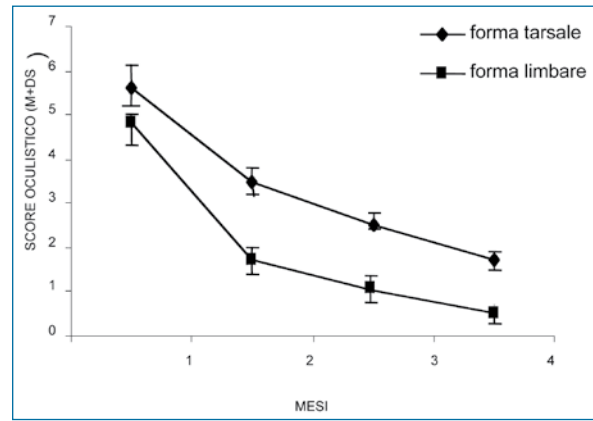


FIG. 2.

Inserire didascalia

osservato che il miglioramento clinico era più rapido: a) nei bambini in cui era trascorso un minor tempo tra l'inizio dei sintomi e l'impiego della ciclosporina (Fig. 1); b) nei bambini con forme limbari rispetto alle tarsali (Fig. 2); e c) nei bambini che avevano eseguito più cicli terapeutici successivi (Fig. 3).

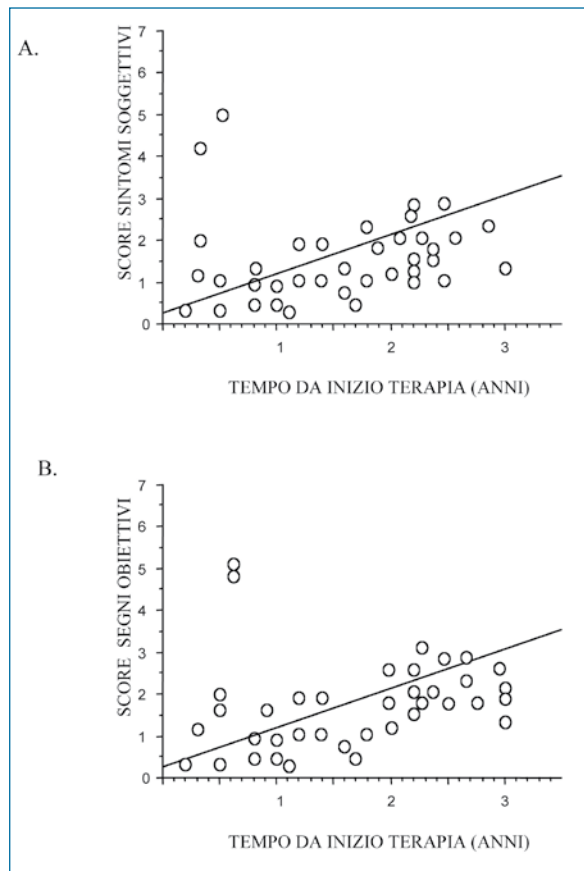


FIG. 1.

Inserire didascalia

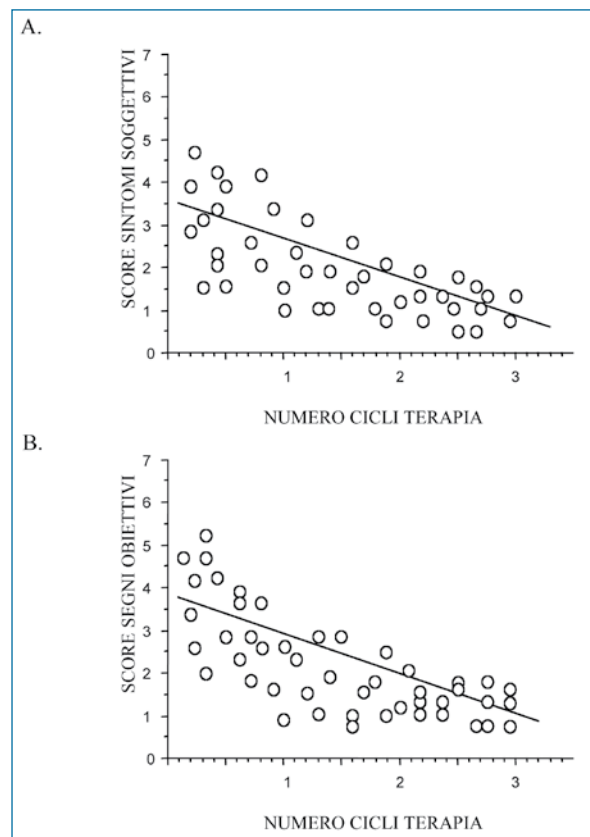


FIG. 3.

Inserire didascalia

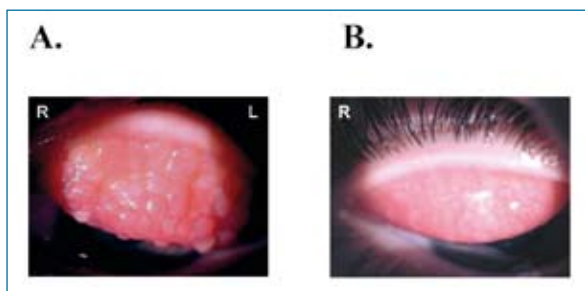


FIG. 4.  
Inserire didascalia

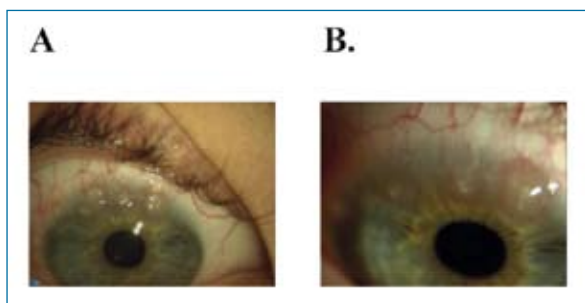


FIG. 5  
Inserire didascalia

Nella forma tarsale i segni scomparsi più lentamente con la terapia locale sono stati l'ipermia congiuntivale e le papille giganti e/o l'ipertrofia papillare (risultato del rimodellamento dovuto ai mediatori della flogosi cronica palpebrale), (Fig. 4B), mentre nella forma limbare regredivano prontamente, e quasi completamente, dopo terapia, le papille limbari (Fig. 5B), gli infiltrati e la neovascolarizzazione corneale.

La ciclosporina nel circolo risultava indosabile in tutti i pazienti. Non sono stati apprezzati effetti collaterali dell'uso del collirio, infatti il numero delle cellule endoteliali della cornea risultava invariato ad ogni controllo oftalmologico.

## CONCLUSIONI

Il nostro studio è unico in letteratura nella presentazione di dati sull'uso in una ampia popolazione pediatrica Caucasica di un dosaggio molto basso di ciclosporina collirio nel trattamento della VKC severa. Altri autori hanno documentato la possibilità di impiego di collirio con ciclosporina a dosi più alte, in forme di VKC di vario grado di severità o in

altre patologie oculari simili alla VKC, come la cheratoconjuntivite atopica<sup>20-24</sup>.

La nostra osservazione principale è stata che la terapia della VKC severa con ciclosporina collirio all'1% può essere considerata la più efficace e sicura in età pediatrica, sicuramente preferibile al trattamento con colliri cortisonici per i noti effetti indesiderati, e in grado di diminuire per frequenza e gravità le recidive negli anni successivi. Una concentrazione di ciclosporina superiore fino al 2% può essere riservata nei casi particolarmente gravi e complicati. Già in un nostro precedente studio abbiamo dimostrato in 52 bambini affetti da VKC severa che non vi era differenza in termini di efficacia clinica nell'uso di un collirio a base di ciclosporina all'1,25% e all'1% in soluzione<sup>7</sup>. Il lavoro attuale inoltre suggerisce in una casistica più ampia che l'esito favorevole della risposta alla terapia sarebbe condizionato dalla tempistica nell'inizio del trattamento rispetto all'esordio clinico della malattia e dall'impiego costante in cicli successivi del collirio a base di ciclosporina. Infine la risposta al trattamento non sarebbe tanto dipendente dalla storia personale di atopia, quanto dalla forma di VKC di cui il soggetto è affetto e dalla familiarità per patologie su base autoimmune. In letteratura sono descritte alcune forme di cheratoconjuntiviti associate a concomitante malattia autoimmune nei pazienti, come la *miastenia gravis*<sup>25</sup>. È interessante segnalare che la ciclosporinemia effettuata prima e dopo i cicli terapeutici in ciascun bambino è risultata assente, testimoniando quindi che gli effetti clinici ottenuti sono attribuibili ad una azione immunomodulante locale e non sistemica della ciclosporina. Infine si è rilevato che tutti i pazienti hanno tollerato il trattamento e non sono stati segnalati dai loro genitori effetti secondari, fatta eccezione di un transitorio bruciore oculare riferito in alcuni casi all'atto della somministrazione del collirio. Un limite della presente ricerca è rappresentato dalla mancanza di un gruppo controllo di pazienti trattati con terapia topica diversa dalla ciclosporina, con cui confrontare i risultati ottenuti. Tuttavia nel precedente suddetto nostro studio su un numero limitato di pazienti con severa VKC, abbiamo già documentato l'efficacia



cia terapeutica del collirio con ciclosporina all'1,25% e all'1%, rispetto al placebo<sup>7</sup>. Inoltre è ampiamente descritto in letteratura che, a differenza dell'impiego della ciclosporina, alcuni trattamenti topici, soprattutto a base di steroidi, talora si associano ad effetti secondari nel trattamento di questa forma di congiuntivite, rivelandosi pertanto inadeguati per la valutazione caso-controllo<sup>17,19,20</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Bonini S, Coassin M, Aronni S, Lambiase A. *Vernal keratoconjunctivitis*. Eye 2004;18:345-51.
- 2 Baudouin C, Liang H, Bremond-Gignac D, Hamard P, Hreiche R, Creuzot-Garcher C, et al. *CCR 4 and CCR 5 expression in conjunctival specimens as differential markers of T(H)1/T(H)2 in ocular surface disorders*. J Allergy Clin Immunol 2005;116:614-9.
- 3 Leonardi A, De Franchis G, Zancanaro F, Crivelari G, De Paoli M, Plebani M, et al. *Identification of local Th2 and Th0 lymphocytes in vernal keratoconjunctivitis by cytokine flow cytometry*. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999;40:3036-40.
- 4 Anderson DF, Zhang S, Bradding P, McGill JI, Holgate ST, Roche WR. *The relative contribution of mast cell subsets to conjunctival TH2-like cytokines*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2001;42:995-1001.
- 5 Leonardi A, Borghesan F, Faggian D, Secchi A, Plebani M. *Eosinophil cationic protein in tears of normal subjects and patients affected by vernal keratoconjunctivitis*. Allergy 1995;50:610-3.
- 6 Uchio E, Ono SY, Ikezawa Z, Ohno S. *Tear levels of interferon-gamma, interleukin (IL) -2, IL-4 and IL-5 in patients with vernal keratoconjunctivitis, atopic keratoconjunctivitis and allergic conjunctivitis*. Clin Exp Allergy 2000;30:103-9.
- 7 Spadavecchia L, Fanelli P, Tesse R, Brunetti L, Cardinale F, Bellizzi M, et al. *Efficacy of 1.25% and 1% topical cyclosporine in the treatment of severe vernal keratoconjunctivitis in childhood*. Pediatr Allergy Immunol 2006;17:527-32.
- 8 Pucci N, Novembre E, Lombardi E, Cianferoni A, Bernardini R, Massai C, et al. *Atopy and serum eosinophil cationic protein in 110 white children with Vernal Keratoconjunctivitis: differences between tarsal and limbal forms*. Clin Exp Allergy 2003;33:325-30.
- 9 Leonardi A, De Dominicis C, Motterle L. *Immunopathogenesis of ocular allergy: a schematic approach to different clinical entities*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007;7:429-35.
- 10 Lambiase A, Normando EM, Vitiello L, Micera A, Sacchetti M, Perrella E, et al. *Natural killer cells in vernal keratoconjunctivitis*. Mol Vis 2007;13:1562-7.
- 11 Abelson MB, Leonardi A, Smith LM, Fregona IA, Michelle AG, Secchi AG. *Histaminase activity in vernal keratoconjunctivitis*. Ophthalmology 1995;102:1958-65.
- 12 Montan PG, Ekstrom K, Hedlin G, van Hage-Hamsten M, Hjern A, Herrmann B. *Vernal keratoconjunctivitis in a Stockholm ophthalmic centre-epidemiological, functional, and immunologic investigations*. Acta Ophthalmol Scand 1999;77:559-63.
- 13 Bonini S. *Atopic keratoconjunctivitis*. Allergy 2004;59:71-3.
- 14 Trocme SD, Kephart GM, Allansmith MR, Bourne WM, Gleich GJ. *Conjunctival deposition of eosinophil granule major basic protein in vernal keratoconjunctivitis and contact lens-associated giant papillary conjunctivitis*. Am J Ophthalmol 1989;108:57-63.
- 15 Saiga T, Shimizu Y. *Activated eosinophils in vernal keratoconjunctivitis*. Nippon Rinsho 1993;51:816-9.
- 16 Avunduk AM, Avunduk MC, Kapicioglu Z, Akyol N, Tavli L. *Mechanisms and comparison of anti-allergic efficacy of topical lodoxamide and cromolyn sodium treatment in vernal keratoconjunctivitis*. Ophthalmology 2000;107:1333-7.
- 17 Berdy GJ. *The effects of systemic medication on ocular allergic disease*. Acta Ophthalmol Scand Suppl 2000;(230):26-31.
- 18 Verin P, Allewaert R, Joyaux JC, Piozzi E, Koliopoulos J, Bloch-Michel E; Lodoxamide Study Group. *Comparison of lodoxamide 0.1% ophthalmic solution and levocabastine 0.05% ophthalmic suspension in vernal keratoconjunctivitis*. Eur J Ophthalmol 2001;11:120-5.
- 19 Lisanewok M. *Supra-tarsal injection of dexamethasone in the treatment of patients with refractory vernal keratoconjunctivitis*. Ethiop Med J 2003;41:19-24.
- 20 Pucci N, Novembre E, Cianferoni A, Lombardi E, Bernardini R, Caputo R, et al. *Efficacy and safety of cyclosporine eyedrops in vernal keratoconjunctivitis*. Ann Allergy Asthma Immunol 2002;89:298-303.
- 21 Gupta V, Sahu PK. *Topical cyclosporin A in the management of vernal keratoconjunctivitis*. Eye 2001;15:39-41.
- 22 Kiliç A, Gürler B. *Topical 2% cyclosporine A in preservative-free artificial tears for the treatment of vernal keratoconjunctivitis*. Can J Ophthalmol 2006;41:693-8.
- 23 Tomida I, Schlote T, Brauning J, Heide PE, Zierhut M. *Cyclosporin A 2% eyedrops in therapy of atopic and vernal keratoconjunctivitis*. Ophthalmologie 2002;99:761-7.
- 24 Ozcan AA, Ersoz TR, Dulger E. *Management of severe allergic conjunctivitis with topical cyclosporin a 0.05% eyedrops*. Cornea 2007;26:1035-8.
- 25 Murai H, Osoegawa M, Ochi H, Kira J. *High frequency of allergic conjunctivitis in myasthenia gravis without thymoma*. J Neurol Sci 2004;225:27-31.



**Elisa Giacomoni  
Simona Rinieri**

*Scuola di  
Specializzazione in  
Pediatria, Università di  
Ferrara*

*elisagiaco@gmail.com*

*Gli Autori dichiarano di  
non avere alcun conflitto di  
interesse con l'argomento  
trattato nell'articolo.*

# L'“Epidemia di Settembre” nella provincia di Ferrara

SPECIALE GIOVANI

## INTRODUZIONE

Da alcuni anni in letteratura è stato evidenziato un aumento del numero delle crisi di asma nei mesi autunnali in bambini con asma persistente. Il numero di ricoveri ospedalieri e di visite urgenti per asma aumenta in particolare nel mese di settembre, costituendo un picco di recrudescenze che ha meritato la definizione di “Epidemia di Settembre”. In Canada circa  $\frac{1}{4}$  dei ricoveri per asma avviene in questo mese <sup>1</sup>.

Diversi autori ipotizzarono che l'epidemia fosse dovuta a cause ambientali (ad esempio sostanze inalanti maggiormente presenti nel mese di settembre, abbassamento della temperatura, ritorno a scuola e conseguente facile contagio con patogeni respiratori), o comportamentali/intrinseche (ridotto utilizzo dei cortisonici per os nei mesi estivi; stress da ritorno a scuola).

Nel 2005 Johnston analizzò l'andamento dei ricoveri per accesso asmatico nei bambini Canadesi in età scolare dal 1990 al 2000 e ottenne il grafico riportato in Figura 1. Effettuò poi un'accurata analisi statistica, considerando la data di inizio delle attività scolastiche, che nei paesi anglosassoni corrisponde sempre al primo lunedì di settembre (“Labour Day”). Evidenziò così che l'incidenza massima di accessi asmatici si aveva in media 2 settimane dopo il rientro dei bambini in comunità <sup>1</sup>. In seguito dimostrò che la causa scatenante più probabile sono le infezioni respiratorie virali, che fungono da trigger per la riesacerbazione sia in soggetti a rischio di asma che non a rischio. Questa ipotesi è supportata dal fatto che l'Epidemia di Settembre colpisce prima i bambini in età scolare e con qualche giorno di ritardo i bambini in età prescolare e i giovani adulti, ricalcando l'epidemiologia di una malattia virale trasmessa per via respiratoria. I virus che fungono da trigger più frequentemente sono i rhinovirus <sup>2</sup>.

In seguito la relazione tra Epidemia di Settembre ed inizio delle attività scolastiche è stata documentata in letteratura in diversi Paesi (USA, Inghilterra, Messico).

## SCOPO DELLO STUDIO

Ci siamo chiesti se anche nella provincia di Ferrara si possa parlare di Epidemia di Settembre. Abbiamo pertanto valutato l'andamento degli accessi asmatici nell'anno 2007, analizzando i ricoveri ospedalieri dal

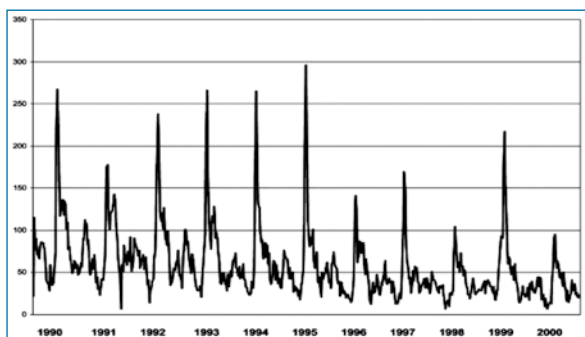


FIG. 1.

Numero di ricoveri per asma in bambini dai 5 ai 15 anni nei diversi periodi dell'anno nell'Ontario (Canada) (da Johnston et al., 2005<sup>1</sup>, mod.).

Pronto Soccorso Pediatrico e la loro relazione con la data di inizio delle attività scolastiche.

## MATERIALI E METODI

Sono stati conteggiati i ricoveri pediatrici per accesso asmatico nel corso dell'anno 2007 presso l'Ospedale Sant'Anna di Ferrara, risalendo alla diagnosi tramite l'archivio informatico delle Schede di Dimissione Ospedaliera e utilizzando come parole chiave: "asma", "accesso asmatico", "bronchite asmatiforme" e "insufficienza respiratoria". Ogni caso è stato visionato per escludere le bronchioliti e le insufficienze respiratorie secondarie a broncopneumite documentata. Non abbiamo tenuto conto delle riaccerbazioni asmatiche trattate in osservazione breve (OBI), poi-

ché poteva essere presente un bias legato all'esperienza dei genitori e del bambino nel gestire la patologia a domicilio. In base al protocollo regionale che viene applicato nel nostro ospedale, sono stati ricoverati i bambini che presentavano asma grave e i bambini che presentavano asma moderato con mancata o scarsa risposta a salbutamolo. Di seguito è riportato il protocollo terapeutico-decisionale.

## PROPOSTA DI PROTOCOLLO REGIONALE DI GESTIONE DELL'ASMA IN PRONTO SOCCORSO PEDIATRICO (EMILIA-ROMAGNA)

### Gestione dell'asma lieve in pronto soccorso:

- Salbutamolo in spray predosato (2-4 puff) o in aerosol (8 gocce + 3 ml di soluzione fisiologica fino a 5 anni; 8-10 gocce sopra i 5 anni).
- Dimissibile con trattamento per 3-4 volte al giorno per 3-7 giorni in base alla risposta clinica.

### Gestione dell'asma moderato in pronto soccorso:

- O<sub>2</sub> sotto i 2 anni.
- Salbutamolo spray: 2 puff ogni 2 minuti fino a max 10 puff; oppure aerosol con 8-10 gocce + 3 ml di fisiologica ogni 20 minuti per 3 volte.

	Asma lieve	Asma moderato	Asma severo
SaO <sub>2</sub>	> 95%	92-95%	< 92
Rientramenti respiratori/uso dei muscoli accessori	Assente	Presente	Presente
Auscultazione del torace	Modesti sibili, tele-espatori	Sibili intensi in- ed espatori	Silenzio respiratorio
Frequenza respiratoria *	Normale	Aumentata	Molto aumentata
Frequenza cardiaca**	Normale	Aumentata	Molto aumentata
Alimentazione/parola	Normale	Difficoltosa	Impossibile
Coscienza	Normale/irritabilità	Irritabilità	Molto irritabile o letargico
PEF (se età > 5 anni)	> 80% del predetto	60-80%	< 50%

#### \* Valori di normalità della FR

< 2 anni	< 40 atti/min
2-5 anni	< 30 atti/min
> 5 anni	< 20 atti/min

#### \*\* Valori di normalità della FC

< 2 anni	< 120 bpm
2-5 anni	< 100 bpm
> 5 anni	< 100 bpm

- Cortisonico per os (ad es. betametassone 0,1 mg/kg o prednisone 1 mg/kg).
- Mantenere in osservazione breve per almeno un'ora, valutando la risposta clinica al salbutamolo e dimettere quando stabile; ricovero se scarsa risposta o incompleta o dubbi sulla compliance al trattamento a domicilio.

#### Gestione dell'asma grave in pronto soccorso

- O<sub>2</sub> in tutti i casi.
- Salbutamolo per aerosol 8-10 gocce + ipratropio bromuro 0,25 mg.
- Cortisonico per os.
- Ricovero in tutti i casi (eventuale allerta del rianimatore).

#### RISULTATI

Il 17 settembre 2007 sono iniziate le attività scolastiche nella provincia di Ferrara (scuole materne, elementari e medie): possiamo dire che questa data corrisponde al "Labour Day nostrano".

I ricoveri in pediatria per accesso asmatico nell'anno 2007 sono stati 29.

Dei 29 ricoveri nel corso del 2007, 10 ricoveri sono avvenuti tra il 20 settembre e il 15 ottobre (38%), con un picco intorno al 30 settembre, ovvero 13 giorni dopo la riapertura delle scuole. Il nostro grafico, con numeri più modesti, somiglia molto ad uno dei picchi del grafico di Johnston (Fig. 2). Alcuni dei bambini ricoverati erano già noti per asma, e 3 di loro avevano avuto precedenti ricoveri nel mese di settembre 2006.

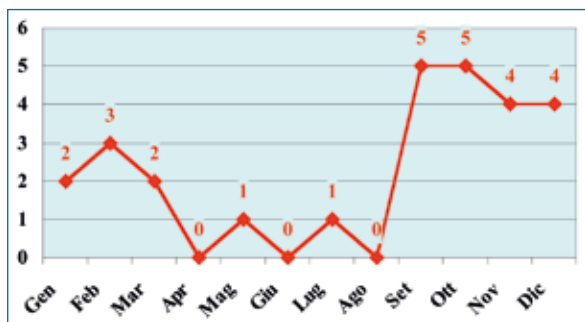


FIG. 2.

Numero di ricoveri per asma nel 2007 nei reparti di Clinica e Divisione Pediatrica dell'Ospedale Sant'Anna di Ferrara.

#### CONCLUSIONI

I nostri dati sull'andamento stagionale degli accessi asmatici nella popolazione pediatrica sono sovrapponibili a quelli della letteratura internazionale, confermando il ruolo centrale del rientro in comunità infantili sulla riacutizzazione dell'asma nei soggetti predisposti. Tenendo conto che un terzo dei bambini ricoverati aveva già avuto un precedente ricovero nel settembre del 2006, è auspicabile pensare ad una profilassi per questi soggetti, da intraprendere prima dell'inizio delle attività scolastiche, per ridurre il numero e/o la gravità degli accessi asmatici.

Alcuni autori ritengono che la causa dell'epidemia di settembre sia da ricercare nella scarsa compliance alla profilassi steroidea inalatoria, che verrebbe più facilmente abbandonata nei periodi estivi, quando l'asma migliora. In tal caso sarebbe utile sensibilizzare i genitori alla ripresa della profilassi farmacologica prima dell'inizio delle attività scolastiche.

Un recente lavoro suggerisce che l'uso del montelukast per brevi periodi alla rientro in comunità permette un migliore controllo dell'asma nei bambini più piccoli (2-5 anni) già in terapia con steroidi inalatori<sup>3</sup>. Sono necessari ulteriori studi per comprendere quale sia la migliore profilassi nei bambini con asma persistente in età scolare.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM, Greene JM, Kebabze T, Keith PK, et al. *The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology.* J Allergy Clin Immunol 2005;115:132-8.
- 2 Johnston NW, Johnston SL, Norman GR, Dai J, Sears MR. *The September epidemic of asthma hospitalization: school children as disease vectors.* J Allergy Clin Immunol 2006;117:557-62.
- 3 Johnston NW, Mandhane PJ, Dai J, Duncan JM, Greene JM, Lambert K, et al. *Attenuation of the September epidemic of asthma exacerbations in children: a randomized, controlled trial of montelukast added to usual therapy.* Pediatrics 2007;120:e702-12.



**Laura Rinaldi**  
**Carlotta Povesi Dascola**  
**Carlo Caffarelli**

*Clinica Pediatrica,  
 Dipartimento dell'Età  
 Evolutiva, Università di  
 Parma*

*carlotta.povesi@gmail.com*

# Patch test ed identificazione delle reazioni al latte vaccino

## INTRODUZIONE

Attualmente il gold standard per la diagnosi di allergia alimentare è considerato il test di provocazione orale (TPO), un test indaginoso e dispendioso, sia in termini economici che in termini di tempo, e non privo di rischi. Per questo motivo i ricercatori stanno cercando un test diagnostico standardizzato per fare una diagnosi certa di allergia alimentare senza il TPO. Questo anche perché la prevalenza delle allergie alimentari nei bambini è considerata in aumento. Al momento i test utilizzati comunemente per la diagnosi di allergia alimentare sono i prick test e il dosaggio delle IgE specifiche che studiano le reazioni IgE-mediate. Essi sono però dotati di un potere predittivo non assoluto. L'unico modo per individuare con certezza una allergia alimentare è eseguire una dieta di eliminazione seguita da un test di provocazione.

Diversi studi hanno valutato l'accuratezza diagnostica nelle allergie alimentari dei patch test con esiti contrastanti<sup>1-16</sup>.

Abbiamo quindi voluto verificare la predittività diagnostica dei patch test per il latte vaccino in bambini con possibile allergia al latte.

## MATERIALI E METODI

Sono stati inclusi nello studio 31 bambini con possibile allergia al latte vaccino. Di questi 31 bambini, 11 erano maschi e 20 femmine, con un'età media di 4,24 anni (range 1-17 anni). Tutti i bambini sono stati sottoposti alla raccolta di storia clinica, esame obiettivo, prick test, patch test, e TPO per latte vaccino preceduto da un adeguato periodo di eliminazione del latte dalla dieta.

Il patch test è stato eseguito con latte vaccino fresco assorbito su un filtro di cellulosa e applicato sulla schiena (in una porzione di cute integra, priva di eritema o eczema), utilizzando una coppetta di alluminio del diametro di 12 mm (Finn Chambers, su Scanpor tape, Merck, Milano, Italia). Come controllo negativo è stato utilizzato il filtro di cellulosa con assorbita soluzione fisiologica. La lettura del patch test è stata effettuata dopo 20 minuti dall'applicazione e, se negativa, dopo 48 ore e dopo 72 ore, in caso di risultato dubbio. Il patch test è stato letto nel seguente modo: assenza di segni: negativo; solo eritema: dubbio; eritema/infiltrazione/papule: +; eritema/ infiltrazione/papule/vescicole: ++; eritema e vescicole confluenti/bolle: +++.

*Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.*



I bambini sono stati sottoposti ad una dieta di eliminazione del latte vaccino per un periodo variabile prima del TPO. Eventuali trattamenti con steroidi topici o emollienti sono stati proseguiti anche durante l'esecuzione del TPO, mentre gli antistaminici sono stati interrotti almeno 72 ore prima. Il TPO è stato eseguito sotto stretto controllo medico (monitoraggio dei parametri vitali, applicazione di ago cannula, osservazione diretta da parte dello staff medico ed infermieristico). Il latte vaccino è stato somministrato a dosi crescenti con intervalli regolari di 20 minuti. In caso di reazione avversa il TPO è stato interrotto ed è stata somministrata una terapia farmacologica d'emergenza adeguata. Il TPO è stato considerato positivo in caso di comparsa di prurito, orticaria, angioedema, rash cutaneo, wheezing, rinite, congiuntivite, difficoltà respiratoria, reazione anafilattica, diarrea, dolore addominale, nausea, vomito o eczema atopico.

Abbiamo utilizzato le tabelle a due entrate per calcolare sensibilità, specificità, valore predittivo negativo (VPN) e valore predittivo positivo (VPP).

## RISULTATI

Abbiamo eseguito il TPO per latte vaccino su 31 bambini. I disturbi che hanno portato all'inclusione dei pazienti nel nostro studio sono stati: eczema 20 (64,5%), orticaria 9 (29%), angioedema 2 (6,5%), broncospasmo 1 (3,2%), vomito 1 (3,2%), alvo diarroico 1 (3,2%). In 19 (61,3%) bambini il TPO è risultato positivo, negativo in 12 (38,7%). Dei 31 bambini, in 27 (87,1%) il patch test per latte vaccino è risultato negativo, in 4 (12,9%) positivo. Tra i 27 bambini con patch test negativo, 18 (66,7%) hanno presentato TPO positivo, 9 (33,3%) negativo. Andando a valutare i 4 pazienti con patch test positivo, in 1 (25%) il TPO è risultato positivo, in 3 (75%) negativo. Abbiamo riscontrato una sensibilità del patch test per latte vaccino del 5% (IC 0,9-24,6), una specificità del 75% (IC 46,8-91,1), un valore predittivo positivo del 25% (IC 4,5-69,9) e un valore predittivo negativo del 33% (IC 18,6-52,2).

Dei pazienti che hanno presentato il TPO positivo 4 (22%) hanno presentato una reazione tardiva (eczema a 48h), 14 (78%) hanno pre-

sentato una reazione immediata (orticaria, rash cutaneo, eritema ed angioedema). Dei 4 pazienti con reazione tardiva al TPO 3 (75%) avevano il patch test negativo.

Dei 2 pazienti con in anamnesi sintomi gastrointestinali da sensibilità al latte vaccino in uno si è verificata positività al TPO in assenza di positività del patch test, nel secondo si è verificata negatività per entrambi.

## DISCUSSIONE

Abbiamo indagato la capacità del patch test di individuare bambini con allergia al latte vaccino. I risultati ottenuti mostrano una scarsa accuratezza del patch test nella diagnosi di allergia al latte; per questo il TPO, nonostante la lunga durata, il costo relativamente elevato, e la presenza di un certo rischio per il paziente, rimane il gold standard nella diagnosi dell'allergia alimentare.

Numerosi studi sono stati condotti allo scopo di valutare la capacità diagnostica del patch test rispetto al TPO, per identificare l'allergia al latte vaccino nei bambini (Tabb. I, II). Gli studi riportano un VPN che va dal 51 al 75% e un VPP che va dal 40 al 95% in pazienti con sintomi allergici di vario tipo (Tab. I).

I nostri risultati sono in accordo con la maggior parte degli studi che mostrano che il VPN e il VPP del patch test per latte vaccino è troppo basso per poter essere raccomandato nella pratica clinica quotidiana per la diagnosi di allergia al latte vaccino<sup>3</sup>. Non abbiamo osservato inoltre alcuna correlazione fra patch test e rapidità dell'insorgenza della reazione all'allergene durante il TPO. Quindi l'attendibilità diagnostica del patch per il latte vaccino è insufficiente sia per le reazioni immediate che per quelle tardive, come mostrato anche da Roehr e colleghi<sup>1</sup>. Anche Vanto et al.<sup>4</sup> non trovò alcuna correlazione significativa tra il risultato del patch test per il latte e l'insorgenza di reazioni allergiche successive al TPO. Il patch test non fu in grado di distinguere bambini con reazioni immediate o ritardate dai bambini con TPO negativo per il latte vaccino, anche considerando separatamente i vari tipi di reazione allergica.

I dati sull'attendibilità diagnostica dei patch test nei bambini con soli disturbi gastrointestinali è variabile (Tab. II). I risultati ottenuti nel

TAB. I.

Accuratezza diagnostica del patch test per latte vaccino in bambini sottoposti a test di tolleranza al latte vaccino per disturbi a carico di vari apparati.

AUTORI	METODICA	N	SENSIBILITA'	SPECIFICITA'	VPN	VPP
Isolauri et al., 1996 <sup>5</sup>	Latte vaccino liofilizzato	183	61%	81%	-	-
Vanto et al., 1999 <sup>4</sup>	Latte vaccino liofilizzato	305	18%	87%	69%	40%
Majamaa et al., 1999 <sup>7</sup>	Latte vaccino liofilizzato	143	14%	98%	52%	63%
Saarinen et al., 2001 <sup>8</sup>	Proteine frazionate di latte vaccino	71	78%	69%	-	-
Roehr et al., 2001 <sup>1</sup>	Latte vaccino fresco					
Finn chamber 12 mm	48	89%	96%	51%	95%	
Stromberg, 2002 <sup>9</sup>	Latte vaccino liofilizzato	141	60%	97%	75%	95%
Perackis et al., 2003 <sup>11</sup>	Latte vaccino fresco Finn chamber 12 mm	205	37%	95%	62%	88%
Breuer et al., 2004 <sup>12</sup>	Latte vaccino fresco Finn chamber 12 mm	32	70%	41%	67%	45%
RancÉ, 2004 <sup>13</sup>	Latte vaccino fresco Finn chamber 12 mm	48	89%	96%	56%	91%
Osterballe, et al. 2004 <sup>3</sup>	Latte vaccino fresco					
Finn Chamber 8 mm	8	0%	99%	99%	0%	
Kalach et al., 2005 <sup>14</sup>	Latte vaccino liofilizzato 2/3, 1/3 formula ipoallergenica HA diluita in acqua	49	44%	93.8%	51.7%	91.7%
Mehl A et al 2006 <sup>2</sup>	Latte vaccino fresco					
Finn Chamber 12 mm	428	31%	95%	60%	86%	

nostro lavoro non sono univoci pur non potendo dare indicazioni certe per l'esiguità del campione.

Gli studi finora eseguiti sul patch test per alimenti hanno adottato metodiche diverse in termini di materiale impiegato sia come allergene che come camere di esposizione. I nostri risultati non sono quindi direttamente paragonabili con gli studi eseguiti in passato. A questo proposito va detto che Niggemann et al. <sup>16</sup> hanno condotto uno studio su 21 bambini allergici alle proteine del latte vaccino ed

hanno paragonato l'attendibilità dei risultati ottenuti con patch test con coppette di 6 e 12 mm di diametro, evidenziando una maggiore attendibilità di quelli a diametro 12 mm che sono quelle impiegate in questo studio. Un altro fattore che può influenzare il risultato del patch test è l'età del paziente. Perackis et al. hanno dimostrato come esista un differenza nell'accuratezza diagnostica dei patch test in base all'età dei pazienti considerati, essendo questa maggiore prima dei 36 mesi di vita e dopo i 56 mesi, rispetto all'età com-

TAB. II.

Accuratezza diagnostica del patch test per latte

Autori	Metodica	N	Sensibilità	Specificità	VPN	VPP
De Boissiet et al., 2003 <sup>10</sup>	Latte vaccino scremato	24	79%	91%	-	-
Fogg et al., 2006 <sup>15</sup>	Latte vaccino liofilizzato					
Finn chamber 12 mm	33	100%	70%	42%	76%	
Berni Canani et al., 2007 <sup>6</sup>	Latte vaccino fresco Finn chamber 12 mm	31	64,5%	95,8%	67,6%	95,2%

vaccino in bambini sottoposti a test di tolleranza al latte per disturbi gastrointestinali.

presa tra i 36 e i 56 mesi. La differenza d'età fra la nostra popolazione e quelle degli studi precedenti potrebbe spiegare i differenti risultati ottenuti dal nostro studio.

Saarinen et al.<sup>8</sup>, Roehr et al.<sup>1</sup>, Mehl et al.<sup>2</sup> e Breuer et al.<sup>12</sup> hanno paragonato l'attendibilità di test diversi dalla provocazione alimentare nell'individuazione di allergia alle proteine del latte vaccino; i test presi in considerazione (SPT, APT e IgE specifiche) non sono in grado singolarmente di dare dei risultati diagnostici accurati né singolarmente né in associazione.

Il nostro studio mostra come il patch test per latte abbia un'insufficiente accuratezza diagnostica nell'identificare i soggetti allergici al latte. Considerato che il patch test viene eseguito in maniera differente dai gruppi di ricerca da cui è stato testato, sono necessari ulteriori studi che confrontino le diverse metodiche utilizzate. Questo consentirebbe di standardizzare la tecnica e di accertarne l'impiego clinico.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Ulrich W, Niggemann B. *Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis.* J Allergy Clin Immunol 2001;107:548-53.
- 2 Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K, et al. *The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children.* J Allergy Clin Immunol 2006;118:923-9.
- 3 Osterballe M, Andersen KE, Bindsvlev-Jensen C. *The diagnostic accuracy of the atopy patch test in diagnosing hypersensitivity to cow's milk and hen's egg in unselected children with and without atopic dermatitis.* J Am Acad Dermatol 2004;51:556-62.
- 4 Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Koivikko A, Koskinen P, et al. *The patch test, skin prick test, and serum milk-specific IgE as diagnostic tools in cow's milk allergy in infants.* Allergy 1999;54:837-42.
- 5 Isolauri E, Turjanmaa K. *Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis.* J Allergy Clin Immunol 1996;97:9-15.
- 6 Berni Canani R, Ruotolo S, Auricchio L, Caldore M, Porcaro F, Manguso F, et al. *Diagnostic accuracy of the atopy patch test in children with food allergy-related gastrointestinal symptoms.* Allergy 2007;62:738-43.
- 7 Majamaa H, Moisio P, Holm K, Kautiainen H, Turjanmaa K. *Cow's milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE.* Allergy 1999;54:346-51.
- 8 Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E. *Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy.* Clin Exp Allergy 2001;31:423-9.
- 9 Stromberg L. *Diagnostic accuracy of the atopy patch test and the skin-prick test for the diagnosis of food allergy in young children with atopic eczema/dermatitis syndrome.* Acta Paediatr 2002;91:1044-9.
- 10 De Boissieu D, Waguet JC, Dupont C. *The atopy patch test for detection of cow's milk allergy with digestive symptoms.* J Pediatr 2003;142:203-5.
- 11 Perackis K, Celik-Bilgili S, Staden U, Mehl A, Niggemann B. *Influence of age on the outcome of the atopy patch test with food in children with atopic dermatitis.* J Allergy Clin Immunol 2003;112:625-7.
- 12 Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, Baumann U, Constien A, Tetau D, et al. *Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis.* Clin Exp Allergy 2004;34:817-24.
- 13 Rancè F. *What is the optimal occlusion time for the atopy patch test in the diagnosis of food allergies in children with atopic dermatitis?* Pediatr Allergy Immunol 2004;15:93-6.
- 14 Kalach N, Soulaines P, De Boissieu D, Dupont C. *A pilot study of the usefulness and safety of a ready-to-use atopy patch test (Diallertest) versus a comparator (Finn Chamber) during cow's milk allergy in children.* J Allergy Clin Immunol 2005;116:1321-6.
- 15 Fogg MI, Brown-Whitehorn TA, Pawlowski NA, Spergel JM. *Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome.* Pediatr Allergy Immunol 2006;17:351-5.
- 16 Niggemann B, Reibel S, Wahn U. *The atopy patch test (APT): a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis.* Allergy 2000;55:281-5.



S. Di Michele,  
F. Capani  
(INDICARE NOMI PER  
ESTESO)

U.O. Pediatria Medica di  
Pescara, PhD Student in  
e-learning, Università di  
Chieti \* Rettore Università  
Telematica "L. Da Vinci",  
Chieti

Gli Autori dichiarano di  
non avere alcun conflitto di  
interesse con l'argomento  
trattato nell'articolo.

# Dall'e-learning alla RIAP 3.0

La **Formazione a distanza (FAD)** è nata per svincolare l'intervento *didattico* dai limiti posti dalla compresenza fisica, ed il suo sviluppo è stato profondamente influenzato sia da quello delle tecnologie della comunicazione che dall'evoluzione del modo di concepire la didattica stessa e l'apprendimento.

L'e-learning, come FAD di ultima generazione, rappresenta una metodologia di apprendimento a distanza che si serve del complesso delle **tecnologie Internet** (web, e-mail, FTP, IRC, video, ecc.) per distribuire *online* contenuti didattici multimediali in maniera **integrata** ed **interattiva**. La condivisione si realizza mediante una tecnologia specifica – piattaforma tecnologica – che permette di personalizzare i contenuti, ristrutturarli all'interno del proprio vissuto ed interagire con docenti e altri discenti per condividere la formazione e implementarla. Direi che le parole chiave che sintetizzano una lunga storia sono:

- *Student-centered Learning*: la trasmissione del sapere dipende dalle strategie con cui l'offerta formativa è in grado di coinvolgere e motivare il discente;
- *Cooperative Learning*: l'attivazione di una *rete di relazioni* fra i partecipanti allo stesso processo di apprendimento che potenzia esponenzialmente i risultati della formazione stessa.

L'e-learning è dunque un insieme di strumenti tecnologici, contenuti preparati ad hoc, interazioni umane e studi pedagogici, anzi direi "androgogici". Nella progettazione di formazione per adulti, cioè professionisti con necessità personali ed obiettivi di apprendimento, non si può non tener conto di alcune peculiarità. In particolare, per poter apprendere l'adulto ha bisogno di:

- forte **motivazione**, spesso tesa a migliorare la propria cultura o la propria posizione sociale: l'adulto deve conoscere a cosa serviranno le nozioni da acquisire; in genere preferisce conoscenze direttamente applicabili alla vita reale o a orientare alla soluzione di problemi;
- **autonomia** ed **indipendenza** non possono mancare nel processo di apprendimento di un adulto;
- **rispetto del proprio vissuto**: un gruppo di adulti è eterogeneo per carattere, stili di apprendimento ed esperienze vissute.

Di qui torna l'importanza di poter personalizzare il materiale didattico adattandolo alle proprie necessità. Lo strumento che rende possibile

l'interazione è la piattaforma tecnologica. La piattaforma, o meglio, "le piattaforme", dal momento che ne esistono ormai molti modelli in circolazione, rappresenta l'infrastruttura tecnologica che regge, orienta e coordina le diverse pratiche di una formazione on-line. È il mix di elementi *hardware* e *software* che consente di gestire un progetto di formazione in completa autonomia in rete, oppure in parallelo con forme più tradizionali. In genere è composta da un database, che costituisce la memoria organizzata di tutti i dati relativi ad un corso e da funzioni di processo che rendono possibile l'utilizzo del database e dall'aula virtuale attraverso strumenti di collaborazione (aree di lavoro comune) e di comunicazione (messaggistica, chat, forum, videoconferenza). La collaborazione può avvenire in sincrono (necessità di essere collegati contemporaneamente) o in asincrono. Spesso l'aggiornamento professionale avviene attraverso un percorso rigido, centrato sul docente che, anche se esperto, difficilmente riesce a personalizzare la lezione in base al fruitore. Per quanto i migliori oratori si sforzino di evitare atteggiamenti di istrionismo, la relazione dell'oratore risulta sempre *speaker-centered*, cioè centrata su chi parla, e le possibilità d'interazione sono solitamente minime. L'e-learning prevede un ambiente **integrato** e **continuo** che consenta la personalizzazione dei percorsi, l'interazione umana e l'apprendimento collaborativi, l'assistenza didattica, la flessibilità ed il monitoraggio dei risultati. Per **integrazione** s'intende l'impiego di diverse modalità di formazione: **autoapprendimento asincrono**: formazione on-line in qualsiasi momento e in ogni luogo in cui esista una connessione, **apprendimento collaborativo** (attraverso forum o comunità virtuali), **apprendimento sincrono** (aule virtuali, video-conferencing con tecnologia satellitare o chat); come abbiamo detto in questa occasione non apriremo aule virtuali né video-conferencing. Infatti, seppure molti utili, riteniamo in questo caso limitante doverci collegare tutti contemporaneamente alla stessa ora.

Una delle maggiori criticità dell'e-learning rispetto alla formazione tradizionale è l'apparente mancanza del docente. L'assenza

di questa figura viene sopperita con azioni di mentoring e tutoring che supportano la formazione degli utenti per quanto riguarda l'approfondimento degli argomenti di studio e per la motivazione.

Il Mentor è la persona esperta di strategie didattiche che segue l'evoluzione dei processi formativi consigliando all'utente il metodo di studio e i percorsi formativi più adatti. Più incisiva è l'azione del Mentor, maggiore sarà la crescita professionale per l'utente.

Il Tutor è una figura fondamentale dell'e-learning, agisce sulle attività del singolo e del gruppo attraverso gli strumenti disponibili (chat, forum, posta elettronica, ecc.), ha il compito di distribuire i materiali didattici e di supporto, si relaziona con gli esperti di contenuto per aiutare gli utenti nella formazione. In molti casi gestisce le aree di collaborazione degli LMS ed ha anche il compito di sollecitare l'interesse dei fruitori attraverso e-mail dirette o forum o chat.

Infine l'e-learning può essere uno strumento per potenziare la didattica tradizionale. Infatti può inserirsi in processi formativi definiti "misti" (o *blended learning*) in cui la componente online si affianca alla formazione di tipo tradizionale (interventi in aula, workshop, seminari, ecc.).

## E-LEARNING IN CAMPO SANITARIO: PERCHÉ E COME

È evidente l'esigenza dell'aggiornamento continuo in un settore come quello sanitario sottoposto ad un incessante progresso delle conoscenze. Chiunque si rende conto del gap esistente tra i risultati raggiunti e pubblicati sulle più importanti riviste medicoscientifiche e la lentezza con la quale questi risultati raggiungono gli operatori sanitari e modificano i comportamenti. Per queste ragioni è stato istituito il Sistema di Educazione Continua in Medicina (ECM) di tipo residenziale (*finora!*). Certamente l'iniziativa è riuscita a far comprendere l'enorme importanza dell'aggiornamento continuo, ma talora ha indotto negli operatori sanitari una certa insoddisfazione che sarebbe legata all'efficacia formativa degli eventi, al tempo utilizzato-talora eccessivo se paragonato al risultato



raggiunto- e alle risorse economiche. È ovvio che il progetto ora deve essere sottoposto ad un miglioramento, ad un affinamento nei suoi multiformi aspetti metodologici ed è necessario ottimizzare il rapporto tempo da dedicare/beneficio raggiunto.

In questo senso non è da sottovalutare il contributo che la FAD potrebbe dare all'ECM, sul miglioramento dell'efficacia formativa in particolare agendo sulla tipologia dell'evento e sulla valutazione dell'apprendimento, sull'ottimizzazione del rapporto fra tempo impiegato e risultato raggiunto nonché sull'impegno economico.

Ma la domanda che sorge spontanea è: esiste l'e-learning in Medicina? In Italia ni ... nel senso che non è riconosciuto come ECM, ma vi sono delle iniziative in corso. Nel resto del mondo va decisamente meglio ed esiste a tutti i livelli della formazione e dell'aggiornamento professionale in Medicina. La tabella seguente illustra alcuni esempi di **blended e-learning** nella Formazione Medica. Si tratta di modelli per lo più anglosassoni, probabilmente sia perché in questi Paesi il mercato dell'e-learning ha assunto precocemente grandi dimensioni, sia perché la lingua inglese è in definitiva la lingua del progresso scientifico in campo medico, per cui potenzialmente tutti possono utilizzare il materiale in inglese.

L'esperienza più grande riportata in letteratura è quella della *International Virtual Medical School* (IVIMeds) che eroga programmi di alta qualità attraverso un modello *blended* in cui le innovative potenzialità dell'e-learning vengono integrate al tradizionale *face-to-face teaching*. Cinquanta scuole internazionali ed istituti hanno preso parte al progetto. L'innovazione nell'approccio didattico, basato su ben disegnati ed avanzati *reusable learning objects*, i casi clinici virtuali e la prospettiva internazionale conducono l'educazione medi-

ca verso la globalizzazione, verso curriculum più flessibili che si adattino alle diversità fra gli studenti ed una potenziale maggiore accessibilità alla medicina.

Esistono poi numerosi siti che, pur non fornendo un servizio di e-learning completo in campo medico, hanno tuttavia un gran numero di *Web-based Virtual Patient Case Simulation environment* (University of Dublin, Karolinska Institute, Harvard Medical Simulation, ecc.). Si tratta di una metodologia estremamente interattiva che permette di far esercitare il fruitore, più spesso nell'ambito dei corsi di Laurea, ed incrementare le capacità professionali, peraltro di solito accolta con entusiasmo soprattutto dalle popolazioni più giovani come dimostrato da alcune pubblicazioni scientifiche.

Esistono anche diverse segnalazioni in letteratura sull'impatto positivo dell'e-learning e della telemedicina nell'educazione dell'utenza in campo sanitario, in particolare dei genitori e dei bambini, ad esempio i residenti in zone rurali, lontane dai pediatri! Sebbene sarebbe troppo lungo analizzarle singolarmente, è bene almeno ricordare che una *Cochrane* sull'uso di *Interactive Health Communication Applications (IHCAs)*, pacchetti computer-based appositamente creati per persone affette da patologie croniche, ha recensito che l'IHCAs aveva un effetto positivo sulla conoscenza della patologia (SMD 0,46; 95% confidence interval (CI) 0,22 to 0,69), sul supporto sociale (SMD 0,35; 95% CI 0,18 to 0,52) e sugli indicatori di outcome clinico (SMD 0,18; 95% CI 0,01 to 0,35). Pertanto IHCAs sembrerebbero avere un effetto positivo sui fruitori, nel senso che conoscono di più la loro condizione, si sentono meglio dall'aver un sostegno sociale e potrebbero avere un miglioramento comportamentale e degli outcome clinici.

TAB. I.  
Esempi di e-learning in modalità blended.

International Virtual Medical /	<a href="http://www.ivimeds.org">http://www.ivimeds.org</a>
Johns Hopkins Medicine Interactive	<a href="http://www.jhminteractive.com">www.jhminteractive.com</a>
School St George's University of London	<a href="http://www.elu.sgul.ac.uk">http://www.elu.sgul.ac.uk</a>
Virtual Medical education	<a href="http://www.virtualmedicaleducation.com">http://www.virtualmedicaleducation.com</a>

## PEDIATRIA 3.0 OVVERO PEDIAFRIENDS

Anche alla luce della lunga ed avvicente esperienza all'interno dell'attività dell'Osservatorio Nazionale degli Specializzandi di Pediatria, organo rappresentativo dei futuri pediatri italiani (<http://www.onsp.it>), uniti in rete telematica da diversi anni per potenziare il confronto e l'interazione fra scuole, ci siamo resi conto della necessità che abbiamo, in fase di formazione, ma forse ancora di più durante l'aggiornamento professionale, di condividere esperienze formative, confrontarci ed interagire per migliorare la qualità del nostro lavoro di pediatri.

Navigando nella rete ovviamente si trovano moltissime possibilità di aggiornamento online, spesso a pagamento e non sempre certificate.

Anche gli strumenti di interazione a nostra disposizione sono molti. Già il mondo del web 2.0, ossia l'insieme di tutte quelle applicazioni online che permettono uno spiccato livello di interazione sito-utente (blog, forum, chat, sistemi quali Wikipedia, Youtube, Facebook, Myspace, Gmail, Wordpress, ecc.) ha portato una grossa rivoluzione al nostro modo di poter interagire a scopi sociali e non.

Basti pensare all'enorme successo di facebook, che può essere sfruttato per la collaborazione e l'interazione tra gruppi di professionisti. Ma ancor di più lo sviluppo del Web 3.0, ossia l'evoluzione dell'utilizzo del Web fino a trasformarlo in un database, che possa facilitare l'accesso ai contenuti da parte di

molteplici applicazioni e sfruttare al meglio le tecnologie basate sull'intelligenza artificiale, sul web semantico, sul Geospatial Web, ecc. fino a perderci in un mondo tanto interessante quanto ancora tutto da esplorare!

Di qui nasce l'idea di realizzare una nostra piattaforma **tecnologica medico-scientifica**, a registrazione gratuita, dedicata agli Specializzandi di Pediatria ed i giovani Pediatri, realizzata in collaborazione con l'Osservatorio Nazionale degli Specializzandi di Pediatria, con il supporto tecnologico dell'Università Telematica "Leonardo da Vinci" e di Ud'Anet, lo spin-off dell'Università di Chieti. Si tratta di fornire un servizio integrato di formazione ed interazione in rete: un ambiente vivace e professionale dove medici specializzandi in pediatria e neo-pediatri possano incontrarsi, confrontarsi, scambiare materiale didattico, condividere progetti di ricerca, ma anche fruire di corsi on-line, servizi di supporto, assistenza formativa e assistenza tecnica. All'interno di Pediafriends è disponibile un ambiente di apprendimento collaborativo da cui auspicabilmente potrebbe prendere origine una comunità di pratica che aumenti le potenzialità di collaborazione e la rete di relazioni tra i giovani pediatri italiani.

Al momento è disponibile una versione preliminare del sito che in definitiva comprenderà:

un'**area pubblica**, in cui vi sono informazioni generali sul progetto, il catalogo completo dei corsi on-line e delle altre risorse disponibili (riviste, risorse web, ecc.), forum pubblici, links con i siti utili e con i sostenitori del progetto;

un'**area privata**, per accedere alla quale occorre registrarsi, in cui si trovano forum privati, l'accesso a tutti i servizi formativi e ai corsi, i sondaggi relativi alla formazione specialistica, le riviste e le risorse web ad utilizzo gratuito per gli utenti registrati.

Il collegamento alla piattaforma tecnologica può avvenire liberamente, in qualsiasi momento e da qualunque postazione internet. All'interno della piattaforma sono disponibili: corsi on-line, calendario degli eventi futuri/congressi/ecc., archivio Didattico: riviste online, atti di congressi/convegni residenziale e vari forum.

Il Forum Didattico è uno spazio di confronto



tra gli utenti dedicato a discussioni su argomenti di interesse comune, problematiche connesse alla formazione specialistica, gestione di casi clinici, Journal club online con segnalazione di articoli rilevanti pubblicati in letteratura scientifica

Il Forum Cafè: spazio di confronto libero tra Specializzandi

Forum Direttivo ONSP: spazio in cui il Direttivo Nazionale ONSP si confronta con gli utenti e soprattutto condivide progetti, decisioni, ecc. Forum per l'Assistenza Tecnica

Inoltre sono previste una mail box per comunicare con gli altri utenti, la Photogallery e di volta in volta verranno attivati altri spazi e strumenti utili per l'interazione (chat, videoconferenza, ecc.).

Il materiale didattico viene messo a disposizione di Pediafriends da parte di singoli docenti delle Scuole di Specializzazione, da Società Scientifiche dell'Area Pediatrica e da alcune Riviste di Pediatria. In particolare, auspico che la RIAP abbia un suo adeguato spazio, a cura del nostro Direttore, per condividere alcuni articoli e poterli approfondire e discutere online!

Il link sarà attivo appena sarà pronta la pagina web della RIAP... quindi vi aspettiamo anche su RIAP 3.0 !!!! E ci auguriamo di fornire nuovi e vivaci strumenti a supporto della formazione e dell'aggiornamento professionale.

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Eletti V. *Che cos'è l'e-learning*. **INSERIRE CITTA' EDITORE E ANNO DI PUBBLICAZIONE:** Edizione Carrocci. Le bussole.

Liscia R. *E-learning in Italia. Una strategia per l'innovazione*. Osservatorio ANEE/ASSINFOM. Apogeo Editore- **INSERIRE CITTA' EDITORE E ANNO DI PUBBLICAZIONE.**

Stagi L, Vercelli G. *E-learning e formazione continua*. Franco Angeli Editore - **INSERIRE CITTA' EDITORE E ANNO DI PUBBLICAZIONE.**

Devoti AG, Raviolo P. *L'e-learning nell'insegnamento universitario. Itinerari, strumenti, esperienze*. Eurostampe srl

**INSERIRE CITTA' EDITORE E ANNO DI PUBBLICAZIONE.**

Bellamente M. *E-learning e creazione della conoscenza. Una metodologia per progettare la formazione a distanza*. Franco Angeli Editore **INSERIRE CITTA' EDITORE E ANNO DI PUBBLICAZIONE.**

*Net-grafia :*

<http://www.anee.it> <http://www.anee.it>

<http://www.asfor.it> <http://www.asfor.it>

<http://www.astd.org> <http://www.astd.org>

<http://www.brandon-hall.com> <http://www.brandon-hall.com>

<http://www.idc.com> <http://www.idc.com>

<http://www.elearningpost.it> <http://www.elearningpost.it>

<http://www.learningcircuits.com> <http://www.learningcircuits.com>

<http://www.e-learningcentre.co.uk> <http://www.e-learningcentre.co.uk>

<http://www.trainingzone.co.uk> <http://www.trainingzone.co.uk>

<http://www.vnulearning.com> <http://www.vnulearning.com>

<http://www.it.wikipedia.org> <http://www.it.wikipedia.org>

<http://www.smile2006.org> <http://www.smile2006.org>

<http://openlab.fondazione-mariani.org/> <http://openlab.fondazione-mariani.org/>

<http://www.maise.org> <http://www.maise.org>

### La Formazione a distanza nel Settore Sanitario

Balasubramaniam C. *Mini-project update: Clinical skills online*. <http://www.etu.sgul.ac.uk/cso/> <http://www.etu.sgul.ac.uk/cso/>

Johns Hopkins Medicine Interactive: [www.jhmintertive.com/](http://www.jhmintertive.com/)

Chodorow S. *Educators must take the electronic revolution seriously*. *Acad Med* 1996;71:221-6.

Ruiz JG, Mintzer MJ, Leipzig RM. *The Impact of E-Learning in Medical Education*. *IT in Medical Education Academic Medicine* 2006;81:207-12.

Harden RM. *An international virtual medical school (IVIMEDS): the future for medical education?* *Med Teach* 2002;24: 261-7.

Zary N, Johnson G, Boberg J, Fors GH. *Development, implementation and pilot evaluation of a Web-based Virtual Patient Case Simulation environment - Web-SP*. *BioMed Central Ltd, BMC Medical Education* 2006;6:10.

Wahlgren CF, Edelbring S, Fors U, Hindbeck H, Ståhle M. *Evaluation of an interactive case simulation system in dermatology and venereology for medical students*. *BMC Medical Education* 2006;6:40.

D'Alessandro DM, Lewis TE, D'Alessandro MP. *A pediatric digital storytelling system for third year medical students: The Virtual Pediatric Patients*. *BMC Medical Education* 2004;4:10.

Canegallo L. *L'e-learning nella formazione dei professionisti della salute. Un'introduzione*. *Tutor. Rivista della Scuola Italiana di Pedagogia Medica* 2003;3:46-54.

Carraccio C, Englander R, Wolfsthal S, Martin C, Ferrentz K. *Educating the pediatrician of the 21st century: defining and implementing a competency-based system*. *Pediatrics* 2004;113: 252-8.

Baldwin CD, Niebuhr VN, Sullivan B. Meeting the computer technology needs of community faculty: building new models for faculty development. **INSERIRE RIVISTA** 2004;4:113-6.

Spooner SA, Gotlieb EM and Steering Committee on Clinical Information Technology and Committee on Medical Liability. *Telemedicine: pediatric applications*. Pediatrics 2004;113:639-43.

Marcin JP, Ellis J, Mawis R, Nagrampa E, Nesbitt TS, Dimand RJ. *Using telemedicine to provide pediatric subspecialty care to children with special health care needs in an underserved rural community*. Pediatrics 2004;113:1-6.

Sable CA, Cummings SD, Pearson GD, Schratz LM,

Cross RC, Quivers ES, et al. *Impact of telemedicine on the practice of pediatric cardiology in community hospitals*. Pediatrics 109:e3.

**INSERIRE ESTREMI ARTICOLO.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Issue 3

Committee on psychosocial aspects of child and family health. *American Academy of Pediatrics: the new morbidity revisited: a renewed commitment to the psychosocial aspects of pediatric care*. Pediatrics 2001;108:1227-30.

Britton CV. *American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric Workforce. Ensuring culturally effective pediatric care: implications for education and health policy*. Pediatrics 2004;114:1677-85.

In relazione a quanto da voi scritto nell'articolo "Le insidie della malattia di Kawasaki" pubblicato nel fascicolo n. 06 del dicembre 2008, ci preme comunicarvi un caso da noi osservato, di malattia di Kawasaki atipica in un lattante di 4 mesi. Al contrario di quanto da voi sottolineato come sintomo fondamentale per la diagnosi, febbre per 5 o più giorni, la stessa nel nostro caso, ha avuto una durata di soli 3 giorni e i segni collaterali, quali congiuntivite, alterazioni delle labbra e della cavità orale ed esantema sono stati estremamente fugaci. Non si sono evidenziati la linfadenopatia cervicale né le alterazioni delle estremità. Tra i dati di laboratorio da segnalare la piastrinosi in nona giornata.

Nonostante la terapia con Ig ad alte dosi il bambino ha sviluppato due aneurismi coronarici.

Il nostro caso per porre un nuovo quesito: la febbre per 5 o più giorni è sempre un criterio maggiore nelle forme atipiche?

Siamo a vostra disposizione per un ulteriore approfondimento.

In attesa di un vostro gradito riscontro porgiamo distinti saluti.

*Dott. Mario Bandiera e Collaboratori  
S.C. di Pediatria e Neonatologia del P.O Sirai di Carbonia A.S.L. 7*

Gent.mo dott. Bandiera,

La ringraziamo di aver segnalato il caso di Malattia di Kawasaki incompleta del vostro paziente di 4 anni.

Le linee guida italiane della malattia di Kawasaki, presentate al Congresso SIP di Genova 2008 e in corso di pubblicazione sulla rivista *Prospettive in Pediatria*, ribadiscono il criterio febbre per 5 giorni come irrinunciabile (in accordo con la letteratura internazionale). In particolare, tra gli altri, l'articolo di Muta e collaboratori dimostra come anche modificando il criterio febbre non si ottengono vantaggi significativi in senso diagnostico e prognostico (Muta H, Ishii M, Iemura M, Suda K, Nakamura Y, Matsuishi T. *Effect of revision of Japanese diagnostic criterion for fever in Kawasaki disease on treatment and cardiovascular outcome*. *Circulation J* 2007;71:1791-3).

Questo è quello di cui disponiamo in letteratura al momento, ma non è detto che nel futuro, alla luce di nuove osservazioni e conoscenze, le definizioni possano cambiare come conferma la vivacità del dibattito anche sull'argomento da lei segnalato.

È noto invece come i segni dei criteri aggiuntivi siano spesso fugaci, cosa che rende difficile la diagnosi, e come la terapia con IVIG riduca, ma purtroppo non azzeri il rischio di sviluppare aneurismi coronarici.

Vi ringraziamo quindi per la vostra cortese segnalazione che ribadisce la necessità di un dibattito scientifico sempre aperto.

*Alberto Villani, Alessandra Marchesi*

