

RIAP

immunologia
pediatrica
rivista
Allergologia



Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico
Alberto E. Tozzi

Comitato di Redazione
Fabio Cardinale, Giovanni Cerimoniale,
Silvia Di Michele, Marina Macchiaciolo, Daniele Radzik,
Luigi Terracciano

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Segreteria Scientifica
Manuela Moncada

Segreteria di Redazione
Lisa Andreazzi

Progetto Grafico
Massimo Arcidiacono

Editore
Pacini Editore S.p.A. - Via Gherardesca - 56121 Pisa

Stampa
Industrie Grafiche Pacini - Pisa

Copyright by
Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica



Presidente
Francesco Paravati

Consiglio Direttivo
Roberto Bernardini, Fabio Cardinale,
Gian Luigi Marseglia, Stefano Miceli Sopo,
Daniele Radzik, Guglielmo Scala

06

dicembre 2009 • anno XXIII

PACINI
EDITORE
MEDICINA

1 EDITORIALE
LA SIAIP
di ieri, di oggi e di domani
Francesco Paravati



NEWS



5

8 PIÙ IN DETTAGLIO
Le immunoglobuline per via endovenosa nel trattamento delle neuropatie infantili
Marzia Duse, Alberto Spalice, Gabriella Giancane, Lucia Leonardi, Serena Caggiano, Camilla Celani



Dispnea severa in bambina di 7 anni con sindrome di Down: se non è asma, cos'è?

Fabio Cardinale, Alessandro Dellino, Mariangela Berardi, Tommaso Tronci, Francesco De Robertis, Anna Rita Cappiello, Francesca Di Domenico, Francesca Carella, Maria Felicia Mastrototaro, Paola Piccarreta, Daniela Posa, Giovanna Nardella

18 I CASI DELLA RIAP

22 Vaccinazione pandemica: nuove domande e antiche risposte

A cura della Commissione Vaccini della SIAIP
Maria Luisa Ciofi degli Atti, Chiara Azzari, Giorgio Bartolozzi, Susanna Esposito, Gaetano Maria Fara, Franco Giovanetti, Milena Lo Giudice



La terapia delle immunodeficienze primitive

Annarosa Soresina

PIÙ IN DETTAGLIO **25**

Reazioni allergiche a prodotti a base di propoli

Francesca Menniti-Ippolito, Roberto Da Cas

33 LA CASSETTA DEGLI ATTREZZI



La gestione dell'emergenza vaccinale nell'ambulatorio del Pediatra di Famiglia

Marialuisa Cappuccilli, Anna Giurgola, Magda Carrà, Maria Elisabetta Di Cosimo, Gruppo di Studio ApeG Vaccinazioni

36

DALLA PARTE DEI VACCINI

44 Influenza: istruzioni per l'uso *A cura della Commissione Vaccini della SIAIP*

LA SIAIP

di ieri, di oggi e di domani

Cari amici,

si è appena concluso il mandato triennale (2007-2009) di questo Consiglio Direttivo e come consuetudine è tempo di bilanci, di considerazioni, di proposte.

In tal senso non posso non iniziare con i ringraziamenti ai componenti del Consiglio: il vicepresidente Roberto Bernardini, il tesoriere Fabio Cardinale, i consiglieri Gianluigi Marseglia, Stefano Miceli Sopo, Daniele Radzik, Guglielmo Scala, il segretario Salvatore Barberi e i revisori dei conti Giuseppe Baviera e Vincenzo Castella, che con il loro costante impegno hanno dato un importante contributo alla crescita culturale ed organizzativa della nostra Società.

Una società che gode di ottima salute, che ha incrementato nell'ultimo triennio il numero dei suoi iscritti (circa il 60%) e che con i suoi novecento associati è una delle Società affiliate alla SIP maggiormente partecipate.

Questa continua crescita del numero dei nostri associati è certamente da attribuire al fatto che la SIAIP oggi è una società dinamica, aperta, attenta a cogliere i bisogni dei propri soci e sempre più alla ricerca di una maggiore adesione degli iscritti alla vita societaria. D'altronde aderire ad una società scientifica significa non solo dividerne gli scopi ma anche apprezzarne i contenuti e, soprattutto, partecipare alle iniziative che la società stessa promuove.

Anche l'aspetto economico di una società scientifica è un fattore che non può essere trascurato. L'attenta gestione economica di questi anni ha consentito di raddoppiare l'attivo ereditato dal precedente Direttivo e tutto ciò ovviamente permetterà di supportare ulteriori progetti e iniziative della SIAIP.

Ma il bilancio vero di una società scientifica è dato soprattutto dalla valutazione dell'attività nell'ambito della ricerca, della formazione e dell'informazione.

A questi settori è stato rivolto l'impegno delle Commissioni, ben otto, a cui hanno collaborato tanti colleghi, che hanno prodotto contributi per la rivista, per il sito web, raccomandazioni, linee guida, ecc.

La Commissione Asma coordinata da Daniele Radzik ha redatto le *Linee Guida pratiche basate sull'evidenza sull'uso dei distanziatori nell'asma bronchiale dei bambini*, una novità nel panorama scientifico italiano che rappresenta, tra l'altro, la prima LG elaborata della nostra Società.

La Commissione Orticaria, Latice, Farmaci di Roberto Bernardini ha curato monografie sul latice e sulle allergie perioperatorie: anche quest'ultima è stata un'assoluta novità, di grande interesse pratico per diversi specialisti non pediatri (anestesisti, ecc).

La Commissione Allergie alimentari Anafilassi e Dermatite Atopica di Mauro Calvani e la Commissione Diagnostica Allergologica di Alberto Martelli hanno elaborato le *Linee Guida e Raccomandazioni sulla interpretazione e l'esecuzione dei test di provocazione orale* nel bambino con disturbi gastrointestinali e sospetta allergia alimentare e con pregressa anafilassi da allergia alimentare, mentre la Commissione Vaccini di Marta Ciofi degli Atti ha prodotto interessanti documenti e materiale di formazione pubblicati su RIAP e sito web.

Anche la Commissione Rinocongintivite di Giuseppe Pingitore ha ben operato elaborando l'indagine sulla gestione della Rinite Allergica e delle congiuntiviti vernali così come la

Commissione Immunologia di Annarosa Soresina, che ha realizzato interessanti contributi per la RIAP.

La Commissione Immunoterapia di Marzia Duse ha invece redatto un documento di prossima pubblicazione sull'immunoterapia: *ITS: se, quando, come eseguirla revisione della letteratura e indicazioni*; a tal proposito non posso non sottolineare l'importanza di questo lavoro considerato che, ormai da lustri, mancava un documento della SIAIP sull'argomento.

L'elaborazione di LG/Raccomandazioni ha rappresentato un'importante progetto della Società a favore della ricerca e della formazione. A questa iniziativa hanno collaborato in varia misura anche altre società pediatriche (SIMRI, SITIP, SIPPS, SIMEUP, SIGENP, SIdERP, ecc.) e questo ha contribuito a rafforzare i contatti e le collaborazioni con queste associazioni.

Oltre a quelle già citate voglio ricordare le LG sull'orticaria cronica, un'assoluta novità in campo nazionale e quelle sull'asma acuto, sull'otite media acuta, sulla polmonite e, ancora in itinere, le LG sull'allergia alle proteine del latte vaccino e sul wheezing ricorrente.

Anche con la SIP i rapporti di collaborazione sono stati sempre costanti, tanto che la stessa SIP ha voluto alla guida della Commissione Intersocietaria Vaccini, organo che raggruppa tutti gli esperti del campo delle varie Società, il nostro past-president Alberto Ugazio.

La SIAIP ha sviluppato anche rapporti con Istituzioni Scientifiche in ambito europeo aderendo al progetto *Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD)* e poi allo stesso progetto in ambito nazionale (GARD Italia).

Sempre nell'ambito dei rapporti istituzionali, particolare rilevanza hanno assunto le relazioni con i pazienti. Per la prima volta, infatti, è stato sottoscritto un protocollo d'intesa con Federasma, la federazione delle Associazioni dei pazienti asmatici ed allergici, con la quale sono stati avviati progetti comuni tra cui l'istituzione di una commissione congiunta per la tutela del bambino allergico, che a breve dovrà presentare documenti di assoluta rilevanza che, ne sono convinto, serviranno a mettere ordine in un settore dove mancano documenti nazionali di riferimento, specialmente nell'ambito della scuola.

Per quanto riguarda le iniziative a carattere formativo sono stati numerosi gli eventi realizzati sia a livello nazionale che regionale. A tal proposito voglio ricordare gli ultimi Congressi Nazionali che hanno avuto tutti un notevole successo: Firenze 2007, Salsomaggiore 2008, Roma 2009 sono stati eventi molto partecipati e di alto contenuto scientifico.

Molto interessante è stato anche il progetto *Focus in ImmunoTerapia (FIT)* organizzato a Milano, Roma e Taormina con il supporto di Federasma e di ALK Abellò che ha visto la partecipazione di circa trecento specialistici che si sono confrontati con esperti della Società sui diversi aspetti dell'allergia respiratoria.

In questi anni, inoltre, sono state realizzate, per la prima volta, diverse manifestazioni a carattere locale ad opera dei coordinatori delle sezioni regionali.

Proprio le sezioni regionali hanno rappresentato un po' la scommessa della SIAIP, che ha avvertito l'esigenza di creare un terminale periferico di supporto alla Società, sia per quanto riguarda l'informazione scientifica che per interagire sempre di più con le realtà politiche sanitarie regionali considerato che, nel nostro Paese, il federalismo sanitario sta frammentando l'assistenza sanitaria e creando diversità di prestazioni da regione a regione nel processo di cura dei bambini con patologie allergiche ed immunologiche.

Alcuni coordinatori regionali hanno realizzato congressi a volte coinvolgendo anche gli specialisti dell'adulto. Anche se questi eventi hanno sicuramente dato maggiore visibilità alla SIAIP e favorito l'aggregazione nelle singole realtà regionali ritengo che, nel complesso, l'azione di queste sezioni non sia stata incisiva per come avrebbe dovuto essere: il loro maggior sviluppo dovrà essere pertanto uno dei primi obiettivi del prossimo Consiglio Direttivo.

Tra le altre iniziative che in questo triennio sono state intraprese con successo, credo sia opportuno ricordare il sostegno ai giovani ricercatori tramite borse di studio erogate con il contributo di Mead Johnson Nutritionals, l'adozione di un bambino tibetano ed il sostegno economico alla sezione regionale dell'Abruzzo tramite il progetto "SIAIP per l'Abruzzo".

Anche gli organi di comunicazione della SIAIP (RIAP e sito web) sono stati variamente sviluppati.

Il sito web, frutto del lavoro congiunto di Gianluigi Marseglia, Daniele Radzik e Giuseppe Pingitore, ha ottenuto l'affiliazione al codice Hon, marchio internazionale che garantisce la qualità dei contenuti del sito e ha elaborato contenuti in aree specifiche: l'EBM con l'area Agree, i CAT, le NaM, ecc., gli audiovisivi, vario materiale scientifico, ecc.

La RIAP con al timone Alberto Tozzi ed il suo splendido comitato di redazione ha rilanciato la rivista dopo il brillante quadriennio della gestione di Stefano Miceli Sopo e ha messo in campo da alcuni mesi la *RIAP on line*, anch'essa un'assoluta novità, con lo scopo di ottenere una partecipazione significativa dei lettori.

Nel settore della comunicazione tuttavia si può e si deve fare di più, considerato che questo è uno dei settori strategici della Società: va implementato il sito web utilizzando in maggior misura le nuove tecnologie, va avviata una sezione pazienti in cui gli stessi possano interloquire con la Società e anche la RIAP, che molto opportunamente si sta aprendo ad un pubblico più composito (meno specialista), dovrà sviluppare ancora di più la sua rivista on line.

Tra le sfide future della SIAIP c'è poi la definizione della figura del pediatra allergologo. Devono essere più adeguatamente precisate le sue caratteristiche e le sue competenze per dare maggiore dignità ad una specialità che presenta oggi dei contorni non ben specificati.

Anche i servizi di allergologia pediatrica, che attualmente sono molto diffusi nei nostri ospedali ma che purtroppo realizzano per la maggior parte una diagnostica appena di primo livello, dovranno avere una migliore organizzazione. In tal senso sarà necessario realizzare delle reti regionali integrate tra strutture diagnostiche di terzo livello e strutture periferiche per dare risposte definitive in loco alle richieste dell'utenza..

Va inoltre implementato il rapporto con le società di area allergologica dell'adulto per sviluppare sinergie nell'assistenza dei pazienti che non devono essere gestiti solo in rapporto all'età ma piuttosto alla malattia.

In ogni caso le sfide del futuro ci vedranno in Italia come in Europa sempre a fianco dei pazienti sia nel confronto con i decisori delle politiche assistenziali nazionali e regionali che con le aziende del farmaco per progetti di sostegno all'informazione dei pazienti.

Questa, in sintesi, la SIAIP del futuro che, sono certo, troverà nel nuovo Presidente e nel nuovo Consiglio Direttivo le persone più adatte a gestire i cambiamenti necessari.

In conclusione, nell'accingermi a passare il testimone al nuovo Presidente, consentitemi di affermare con quel pizzico di amor proprio che spesso è indispensabile per attenuare quelle velate note di malinconia che in queste circostanze si fanno talvolta sentire, che lascio il mio incarico con la certezza di averlo svolto senza mai risparmiarmi, consapevole dei risultati raggiunti e sicuro di continuare a dare il mio contributo nella Società sostenendo il prossimo Direttivo nella gestione delle attività della SIAIP.

Desidero, poi, fare un augurio di buon lavoro al Presidente Luciana Indinnimeo, agli amici del nuovo Consiglio Direttivo, Iride dello Iacono, Michele Miraglia del Giudice, Giuseppe Pingitore, ai tre "rodati" Fabio Cardinale, Stefano Miceli Sopo, Daniele Radzik, a Gianluigi Marseglia e Rachele Antignani. Sono certo che, con la loro competenza, professionalità ed entusiasmo, in un clima sereno e costruttivo, sapranno condurre la SIAIP verso ulteriori successi.

Consentitemi, infine, uno stratosferico GRAZIE a tutti quelli che hanno collaborato con me chiedendo scusa in anticipo se ho dimenticato qualcuno!

Salvo Accomando, Fabio Agostinis, Claudia Alessandri, Lucio Armenio, Chiara Azzari, Mauro Baldi, Ermanno Baldo, Giovanni Barberio, Giorgio Bartolozzi, Elena Battistini, Marcello Bergamini, Roberto Berni Canani, Irene Berti, Patrizia Bertolini, Alfredo Boccaccino, Attilio Boner, Franco Borghesan, Carlo Caffarelli, Luigi Calzone, Giovanni Cavagni, Giovanni Cerimoniale, Barbara Cuomo, Renato Cutrera, Maria Rosa Della Penna, Rosy Delle Piane, Iride Dello Iacono, Gabriele Di

Lorenzo, Silvia Di Michele, Susanna Esposito, Gaetano Maria Fara, Fabrizio Franceschini, Elena Galli, Franco Giovannetti, Metello Jacobini, Ahmad Kantar, Giovanni Cosimo Indirli, Roberto Lisi, Milena Lo Giudice, Giorgio Longo, Marina Macchiaiolo, Silvana Martino, Baldo Martire, Paolo Matricardi, Paolo Meglio, Maria Cristina Mencoboni, Domenico Minasi, Manuela Moncada, Giovanna Monti, Luigi Nespoli, Augusto Niccoli, Giovanni Nocerino, Nicola Oggiano, Giovanni Pajno, Umberto Pelosi, Massimo Pifferi, Paolo Pigatto, Neri Pucci, Lamberto Reggiani, Guglielmo Scala, Giovanni Simeone, Giancarlo Tancredi, Luigi Terracciano, Mariangela Tosca, Salvatore Tripodi, Alberto Vierucci, Anna Maria Zicari, e poi a Raffaella Galli, Giuseppe Agosta ed il team Biomedica, Patrizia Pacini ed il team Pacini Editore, le segreterie scientifiche e le agenzie organizzative dei Congressi regionali e nazionali e a tutti gli amici della SIAIP.

Francesco Paravati



BETA AGONISTI PER L'ASMA CRONICA: SÌ O NO?



Una revisione sistematica Cochrane sull'effetto dei beta agonisti long acting insieme ai cortisonici inalatori nei bambini con asma cronica. La revisione riguarda 25 trial sull'argomento per un totale di osservazioni su 5572 bambini. L'aggiunta dei beta agonisti long acting alla terapia con cortisonici inalatori non era associata ad una riduzione delle riacutizzazioni che richiedono terapia cortisonica orale. Tuttavia l'aggiunta di beta agonisti long acting era associata ad un miglioramento della FEV1 anche se non venivano trovate differenze

nel numero di giorni senza sintomi, nei ricoveri ospedalieri, nella qualità della vita, nell'uso di farmaci sintomatici e nel numero di eventi avversi. Confrontando i bambini che ricevevano una dose doppia di cortisonici inalatori con quelli che ricevevano la terapia combinata non risultavano differenze nel rischio di riacutizzazione, ma i bambini con cortisonici inalatori e beta agonisti avevano un PEF e una crescita migliori.

Ni Chroinin M, et al. *Addition of long-acting beta-agonists to inhaled corticosteroids for chronic asthma in children.* Cochrane Database Syst Rev 2009;3:CD007949.

LA GENETICA DELL'ASMA BRONCHIALE



Anche se di moda, gli studi sui polimorfismi genetici associati a specifiche patologie possono aprire importanti orizzonti. Questa volta un gruppo americano ha studiato su 793 bambini di origine europea con asma persistente e 1988 controlli l'associazione con pattern genetici specifici. Lo studio includeva anche ulteriori coorti di origine europea e africana per verificare e replicare i risultati. Negli individui di origine europea era evidente una associazione con SNPs al locus 17q21 ed ulteriori SNPs al locus 1q31. Quest'ultimo rappresenta un polimorfismo finora non scoperto ed in particolare l'associazione con il gene DENND1B sembra interessante perché esso è espresso sulle cellule NK e sulle cellule dendritiche e codifica una proteina che interagisce con il recettore del TNF alfa.

Sleiman PM, et al. *Variants of DENND1B Associated with Asthma in Children.* N Engl J Med 2010;362:36-44.

Sleiman PM, et al. *Variants of DENND1B Associated with Asthma in Children.* N Engl J Med 2010;362:36-44.

I CIBI SOLIDI VANNO INTRODOTTI PRESTO

PEDIATRICS®

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Una buona notizia per la varietà della dieta del bambino nel primo anno di vita. Un gruppo finlandese ha studiato quasi 1000 bambini di una coorte reclutata per la prevenzione del diabete nei quali erano disponibili le informazioni su allattamento al seno, epoca di introduzione dei cibi solidi e livelli di IgE specifiche a 5 anni di vita. Il ritardo

clutata per la prevenzione del diabete nei quali erano disponibili le informazioni su allattamento al seno, epoca di introduzione dei cibi solidi e livelli di IgE specifiche a 5 anni di vita. Il ritardo

nell'introduzione di vari alimenti (patata > 4 mesi; avena > 5 mesi; segale > 7 mesi; grano > 6 mesi; carne > 5,5 mesi; pesce > 8,2 mesi; uovo > 10,5 mesi) era associato a sensibilizzazione ad allergeni alimentari. La ritardata introduzione di patata, segale, carne e pesce era associata a sensibilizzazione ad allergeni inalatori. Gli autori rassicurano sull'assenza di distorsioni, ma non sarà che i bimbi con sensibilizzazione hanno ritardato l'introduzione degli alimenti proprio perché avevano sintomi?

Nwaru BI, et al. Age at the Introduction of Solid Foods During the First Year and Allergic Sensitization at Age 5 Years. *Pediatrics* 2010;125:50-59.

COS'È CHE FA PEGGIORARE L'ECZEMA?



Nel tentativo di porre rimedio al peggioramento talvolta imprevedibile dell'eczema del bambino, un gruppo inglese

ha studiato 60 bambini di età compresa tra 0 e 15 anni in modo da non farsi sfuggire la minima esposizione e registrando un diario elettronico per 9 mesi. Le informazioni registrate includevano le esposizioni domestiche e i dati meteorologici locali. Un indice di "malessere" più elevato veniva registrato nei bambini che indossavano indumenti di nylon, in quelli che si trovavano a contatto con nuovi animali domestici, che sudavano, o dopo lo shampoo. La combinazione di queste esposizioni era sempre associata ad un peggioramento dell'eczema. Gli autori suggeriscono che queste informazioni dovrebbero essere condivise con le famiglie per evitare esposizioni con effetti negativi.

Langan SM, et al. What causes flares of eczema in children? *Br J Dermatol* 2009;161:640-6.

SCREENING PER I DEFICIT DELL'IMMUNITÀ T



L'idea è che se si riesce ad identificare precocemente i bambini con deficit gravi dell'immunità T è possibile prevenire le complicanze gravi ed i decessi associati a questa condizione. Lo stato del Wisconsin ha provato nel 2008 ad effettuare uno screening attraverso la quantificazione dei TREC (T-cell receptor excision circle) sul blood spot prelevato ai neonati per gli screening di routine. La metodica di biologia molecolare utilizzata ha permesso di identificare 17 bambini con un'anomalia dei valori di TREC su 71000 screenati (1 su oltre 400.000). Dei 17 catturati con lo screening 8 avevano effettivamente una linfopenia T confermata. Il metodo utilizzato si è dimostrato efficace per lo screening delle linfopenie T e potrebbe rappresentare un nuovo approccio per la prevenzione delle complicanze delle immunodeficienze.

Routes JM, et al. Statewide newborn screening for severe T-cell lymphopenia. *JAMA* 2009;302:2465-70.

MA I MEDICI HANNO STUDIATO LE ALLERGIE ALIMENTARI?

PEDIATRICS

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Uno studio che meriterebbe una replica nel nostro paese. Un campione nazionale di medici generalisti e di pediatri di famiglia americani ha parteci-

pato ad uno studio sulla conoscenza e attitudine riguardo le allergie alimentari. Dei 407 medici inclusi nello studio, il 99% ha dichiarato di trattare personalmente i pazienti con allergia alimentare. La parte del questionario orientata allo studio della conoscenza del problema ha ricevuto risposte corrette nel 61% dei casi, anche se l'80% dei rispondenti ha dichiarato che il vaccino influenzale è pericoloso per i bimbi con allergia all'uovo, solo il 24% era a conoscenza del fatto che una diagnosi corretta può essere effettuata con un challenge, solo il 12% ha ripor-

tato che una sintomatologia nasale cronica non rappresenta un segno specifico di allergia alimentare, ed il 23% ha dichiarato che gli yoghurt e i formaggi sono pericolosi per i bambini con allergia al latte IgE mediata. Meno del 30% dei rispondenti ha dichiarato di sentirsi sicuro nell'interpretazione degli esami di laboratorio specifici per la diagnosi di allergia alimentare.

Gupta RS, et al. Food Allergy Knowledge, Attitudes, and Beliefs of Primary Care Physicians. *Pediatrics* 2010;125:126-132.

ASMA REVIEW



Una review narrativa fresca fresca sulla gestione dell'asma bronchiale in pediatria. Lo scopo dell'articolo dovrebbe essere quello di discutere dei punti critici delle raccomandazioni delle linee guida correnti con riguardo particolare alle disuguaglianze nell'accesso all'assistenza sanitaria, e all'uso di programmi basati sulla comunicazione in ambiente scolastico.

L'articolo comprende una revisione della patogenesi alla luce della più recente letteratura disponibile, un commento sul ruolo delle infezioni virali, dell'obesità e sul ruolo della genetica.

Szeffer SJ. *Advances in pediatric asthma in 2009: Gaining control of childhood asthma*. *JACI* 2010;125:69-78.

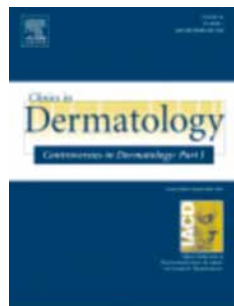
GEOEPIDEMIOLOGIA DELL'ARTRITE REUMATOIDE



L'uso dei sistemi georeferenziati comincia ad entrare nell'uso delle comunità scientifiche per lo studio della distribuzione delle malattie. Questa review fa il punto sulle differenze nell'incidenza dell'artrite reumatoide che vengono comunemente osservate confrontando il Nord America, il Nord Europa e i paesi dell'Europa meridionale. Nonostante sia stata segnalata una diminuzione dell'incidenza della malattia a partire dagli anni 60, non è chiaro se questo trend sia confermato. Gli autori riprendono le informazioni disponibili sulla genetica (HLA-DRB1 e PTPN22) e sui fattori che aggravano la prognosi come il fumo per fare il punto sull'epidemiologia della malattia.

Tobon GJ, et al. *The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis*. *J Autoimmun* 2010.

UNA VECCHIA STORIA: ALLATTAMENTO AL SENO E DERMATITE ATOPICA



Ora che avevamo acquisito ragionevoli certezze sul fatto che l'allattamento al seno fosse un fattore protettivo per la dermatite atopica viene fuori che l'osservazione potrebbe non essere del tutto vera, specie nel caso delle mamme allergiche. Nella discussione si aggiungono altri fattori come gli studi che suggeriscono un ruolo protettivo della supplementazione con probiotici e acidi grassi essenziali insieme a una dieta ipoallergenica nella madre. L'autore di questo lavoro con un po' di presunzione vorrebbe fornire a seguito della discussione delle vere e proprie linee guida.

Dattner AM. *Breastfeeding and atopic dermatitis: protective or harmful? facts and controversies*. *Clin Dermatol* 2010;28:34-37

Le immunoglobuline per via endovenosa nel trattamento delle neuropatie infantili



Agli inizi degli anni '80, l'avvento dei preparati di immunoglobuline per via endovenosa (IVIG) nella terapia sostitutiva delle ipo-agammaglobulinemie, ha radicalmente cambiato la prognosi dei pazienti con immunodeficienze umorali¹. Fino ad allora infatti erano utilizzabili solo preparati per via intramuscolare, con importanti limitazioni legate ai volumi di liquido iniettabili per questa via e la sostituzione degli anticorpi carenti era perciò poco soddisfacente. La disponibilità delle IVIG (quindi la possibilità di somministrare grandi volumi = quantità di IgG) non solo ha consentito la completa sostituzione dei difetti anticorpali, ma ha anche aperto la strada ad altri impieghi sfruttandone le attività immunomodulanti e antinfiammatorie prima sconosciute e rivelatesi in modo del tutto occasionale. Fu Imbach che casualmente osservò in un paziente con difetto anticorpale e piastrinopenia non solo la normalizzazione delle IgG, ma anche del numero di piastrine, in corso di terapia con IVIG e intraprese il primo studio con IVIG in pazienti con porpora trombocitopenica idiopatica, dimostrandone una eccellente efficacia². Da allora i campi applicativi si sono estesi a tutte quelle malattie autoimmuni e infiammatorie per le quali i risultati della terapia classica erano insoddisfacenti e si è focalizzata l'attenzione sui meccanismi attraverso cui le IVIG esercitano la loro azione antinfiammatoria e immunomodulante.

Si può dire che ad oggi pressoché tutte le malattie autoimmuni - e le malattie neuromuscolari in particolare per le loro caratteristiche invalidanti ed evolutive - sono state oggetto di tentativi terapeutici con IVIG. I risultati non sono stati sempre incoraggianti e, in considerazione dell'alto costo dei preparati, si è sentita e si sente l'esigenza di porre ordine e di rivedere criticamente tutta la letteratura sull'argomento per dare indicazioni più precise, in accordo ai criteri EBM, sull'impiego di tali preparati.

Ormai sono numerose le indicazioni e le *consensus* redatte sia da Neurologi che da Immunologi; a queste si aggiungono le direttive ufficiali, emanate dagli organi di controllo statali (FDA, WHO, AIFA) che ne approvano le indicazioni per alcune malattie e ne coprono il costo a carico dei sistemi sanitari nazionali. Tuttavia la approvazione riguarda un numero estremamente esiguo di patologie e tuttora le IVIG vengono spesso utilizzate *off label*.

Il problema della validazione della terapia è per lo più legato alla difficoltà di avere casistiche numerose e protocolli rigorosi; inoltre le IVIG sono state spesso impiegate come terapia eroica o in modo episodico,

Marzia Duse
Alberto Spalice
Gabriella Giancane
Lucia Leonardi
Serena Caggiano
Camilla Celani

Dipartimento di Pediatria
Università Sapienza,
Roma

marzia.duse@gmail.com

con risultati clinicamente modesti che però non hanno scoraggiato medici e pazienti a fronte della gravità dei quadri clinici e della drammaticità della evoluzione invalidante delle patologie trattate. Da qui la decisione di dare indicazioni non solo per le malattie che meglio rispondono al trattamento e che sono riconosciute dal SSN, ma anche indicazioni per l'uso *off label*, indicandone il razionale, le esperienze maturate e le probabilità che il trattamento abbia successo. Per questo l'efficacia viene graduata in: certa, probabile, possibile, improbabile. Su questi dati, ogni Pediatra dovrà maturare poi caso per caso la decisione di utilizzare o meno le IVIG.

MECCANISMO D'AZIONE

Le IVIG hanno una miriade di interazioni con diversi protagonisti della risposta immune e la loro attività spazia dalla neutralizzazione di antigeni estranei alla saturazione dei recettori Fc, alla immunomodulazione³.

Come le immunoglobuline naturali, le IVIG possono legarsi ai fattori del complemento e prevenire danni tissutali (come è stato dimostrato nella dermatomiosite) o modulare l'attività dei linfociti CD8+ e CD4+, per interazione con numerose molecole di superficie. Inoltre nelle preparazioni di IVIG sono contenuti numerosi anticorpi anti idiotipo che potrebbero regolare e inibire l'attività dei B linfociti legandosi alle regioni Fab degli autoanticorpi circolanti, come dimostrato nella sindrome di Guillain-Barré (GBS) e nella polineuropatia infiammatoria cronica demielinizzante (CIDP). Alcune di queste attività appaiono essere dose-dipendenti, rafforzando l'ipotesi che le

IgG infuse possano competere con il recettore Fc delle APC (*Antigen Presenting Cell*), riducendo l'afflusso di cellule infiammatorie. Questo da un canto riduce il danno e dall'altro accelera il catabolismo e l'eliminazione di autoanticorpi con miglior controllo delle malattie autoimmuni⁴.

Infine le IVIG possono alterare il profilo citochinico, dal momento che contengono molti anticorpi diretti verso diverse citochine (Tab. I).

A dispetto di tutte queste acquisizioni, l'esatto meccanismo di azione delle IVIG è ancora controverso, in particolare non è chiaro quale meccanismo sia di volta in volta in gioco nelle diverse neuropatie, quale sia il suo rilievo biologico e se diverse attività contribuiscano sinergicamente alla efficacia clinica.

LE IVIG E LE NEUROPATIE

Il razionale dell'impiego delle IVIG poggia sul fatto che molte malattie neurologiche e neuromuscolari riconoscono una base autoimmune, accertata o ipotetica. Tuttavia i risultati clinici ottenuti non sono costanti e probabilmente questa variabilità è espressione della diversità nelle patogenesi di cui l'autoimmunità può essere importante momento causale o mero fenomeno di accompagnamento privo di rilievo clinico. In Tabella II sono elencate le malattie relativamente più frequenti che sono state oggetto di trattamento con IVIG e di queste si discuterà di quelle a preminente interesse pediatrico.

EFFICACIA CERTA

In questo gruppo di malattie l'efficacia delle IVIG è stata dimostrata con studi convincenti

TAB. I.

Attività immunomodulante delle IVIG (da Gelfand, 2001³, mod.).

1. Modificazione delle sottopopolazioni linfocitarie
2. Inibizione della attivazione dei linfociti e citotossicità sulle cellule infiammatorie con alterazione nella produzione di citochine e nella espressione di marker di attivazione mediata da: <ol style="list-style-type: none"> a. interazione diretta delle IVIG con proteine di superficie* b. legame diretto delle IVIG con citochine o altri mediatori solubili
3. Saturazione dei recettori Fc γ
4. Induzione di recettori Fc γ ad attività inibitoria
5. Interferenza con la via del complemento (immunità naturale)
6. Interferenza con il network idiotipico

* Le IVIG contengono anticorpi diretti contro CD4, CD5, T-cell receptor (regioni variabili e costanti della catena γ), MHC di classe I e II, Fas (CD95), CD40, IL-1, IFN- α , TNF- α , IL-6 GM-CSF, IL-4 r

e rigorosi, molti dei quali anche rivisti criticamente da metanalisi. Tutte le patologie qui raggruppate rientrano nelle indicazioni raccomandate da molte linee guida, con categoria di evidenza I e massima forza della raccomandazione (A) (Tab. II).

La **sindrome di Guillain-Barré (GBS)** è una polineuropatia infiammatoria demielinizante acuta del sistema nervoso periferico che si presenta con incidenza pari a 0,5-1,5 casi ogni 100.000 sotto i 18 anni, soprattutto nei maschi⁵. Nella maggior parte dei casi viene innescata da una infezione (svariati virus e batteri, in particolare *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) che esita (forse per mimetismo molecolare tra patogeno e cellule nervose) in aggressione autoimmune nei confronti del sistema nervoso periferico⁶. La sintomatologia, caratterizzata da debolezza muscolare simmetrica agli arti inferiori con andamento ascendente, riduzione dei riflessi, disautonomia e coinvolgimento del sensorio, tende alla risoluzione nella maggior parte dei casi, ma nel 20% dei pazienti persiste difficoltà alla deambulazione a più di 6 mesi dall'esordio e il 5% va incontro a

decesso per coinvolgimento della muscolatura respiratoria.

La indicazione all'impiego di IVIG è tra le poche riconosciute dalle agenzie nazionali e internazionali (FDA e AIFA) ed è sostenuta da una mole importante di studi pediatrici. Tutte le revisioni critiche della letteratura fino ad ora pubblicate, comprese due Cochrane e una revisione sistematica del *Chalmers Research Institute*, sono arrivate alle medesime conclusioni e concordano nel considerare la GBS una neuropatia da trattare preferibilmente con IVIG⁷⁻⁸. Molti degli studi inclusi hanno confrontato la efficacia delle IVIG vs plasmateresi e non hanno evidenziato significative differenze tra le due in termini di miglioramento della disabilità a un mese di distanza, anche se vi sono sporadiche segnalazioni di una maggior efficacia delle IVIG rispetto alla plasmateresi: Martinez et al. ad esempio segnalano un miglioramento significativamente superiore nei soggetti con disabilità di grado 1 dopo un mese di terapia con IVIG⁹. Inoltre le IVIG sono più facilmente disponibili rispetto alla plasmateresi ed hanno un minor numero di effetti collaterali.

In altri studi di confronto l'associazione di plasmateresi e IVIG non apporta ulteriori vantaggi rispetto alle sole IVIG¹⁰, mentre sia le IVIG che la plasmateresi risultano nettamente più efficaci rispetto al trattamento con steroidi¹¹.

Quanto allo schema terapeutico, un solo studio valuta due schemi: IVIG a 0,4 g/kg/die per 3 vs. 6 giorni e non ravvisa alcuna differenza in termini di velocità e portata del miglioramento clinico⁸. Mancano studi condotti specificamente a dimostrare se le IVIG debbano essere somministrate anche nei casi più lievi o nelle varianti di GBS, come la sindrome di Fisher, e l'impiego delle IVIG in questi casi è ancora controverso.

Si può quindi concludere che l'impiego delle IVIG è fortemente raccomandato come trattamento di prima scelta nella GBS, supportato da consistenti evidenze di letteratura che ne dimostrano la assoluta comparabilità, se non superiorità rispetto alla plasmateresi, comunque più indaginosa e invasiva (Tab. II). Il trattamento deve essere iniziato entro 2 settimane dall'esordio dei sintomi nei pazienti: 1. con sintomi di gravità di grado ≥ 3 (capaci di camminare con appoggio); 2. con sintomi di gravità < 3 , in cui si osserva una tendenza al peggioramento; 3. con recidive.

TAB. II.
Impiego delle IVIG nelle malattie neurologiche
(da Orange et al., 2006⁴, mod.),

Efficacia	Malattia
Certa	Sindrome di Guillain-Barré Polineuropatia demielinizante infiammatoria cronica Neuropatia Motoria Multifocale
Probabile	* Sindrome miastenia di Lambert Eaton (LEMS) * Neuropatia paraprotidemica (IgM) Miastenia Gravis Stiff-person syndrome
Possibile	Encefalomielite Acuta Disseminata (ADEM) Sclerosi Multipla Epilessia intrattabile Sindrome di Rasmussen
Improbabile	Autismo Adrenoleucodistrofia * Sclerosi Laterale Amiotrofica * POEMS (sindrome con polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, gammopatia monoclonale, e alterazioni cutanee) PANDAS

* neuropatie dell'età adulta

Più discutibile, ma da alcuni autori approvato, è l'impiego nelle varianti cliniche di GBS (ad es. Miller-Fisher)¹².

Quanto allo schema posologico, è stato ormai pienamente adottato quello proposto da Korinthenberg et al. che prevede infusioni di IVIG per un totale di 2 g/kg in 2 giorni¹³. Con questo schema i bambini trattati sono migliorati molto più rapidamente dei controlli (4,5 vs. 30 giorni, $p = 0,001$) e a un mese avevano un minimo score di invalidità (1 vs. 2, $p = 0,025$). Si è a lungo discussa l'opportunità di ripetere le IVIG a distanza, per consolidare il successo terapeutico, ma è ormai appurato che la infusione aggiuntiva è del tutto inutile -e inutilmente costosa- e può essere tentata solo nei soggetti che non migliorano o peggiorano dopo 7-10 giorni dalla prima infusione¹⁴.

Polineuropatia demielinizante infiammatoria cronica (CIDP): si tratta di una polineuropatia acquisita a probabile patogenesi autoimmune, caratterizzata da debolezza muscolare simmetrica prossimale e distale e alterazione sensoriale alle estremità, ad andamento cronicamente progressivo, altalenante o recidivante, che si sviluppa lentamente in mesi e si associa a ipo- o areflessia dei quattro arti^{15,16}. È considerata a tutti gli effetti la controparte cronica della sindrome di Guillain-Barré ed è piuttosto rara in età pediatrica, con una prevalenza di 0,48 casi su 100.000, la maggior parte ad esordio sotto i 10 anni^{5,17}.

Mancano in letteratura riferimenti specifici per l'età pediatrica e tutti gli studi sulla efficacia delle IVIG nella terapia della CIDP sono stati effettuati su popolazione mista adulti-bambini. Lo studio più corposo e importante è stato recentemente pubblicato dal gruppo di studio internazionale ICE (*IVIG CIDP Efficacy trial*) che ha studiato l'efficacia delle IVIG (1g ogni 3 settimane) *versus* placebo in 117 pazienti, valutati a distanza di 6 e 12 mesi con la scala INCAT (*Inflammatory Neuropathy Cause And Treatment*)¹⁸. Lo studio ha evidenziato un miglioramento di quasi il 50% dei pazienti trattati con IVIG rispetto al placebo, con un aumento significativo della velocità di risposta a 24 settimane di trattamento ($p = 0,0002$) che si manteneva anche a un anno, confermando per la prima volta il mantenimento della efficacia anche a lungo termine.

Le IVIG infine hanno dimostrato in tutti gli studi di confronto una efficacia sovrapponibile a quella di altri protocolli farmacologici (corticosteroidi, plasmaferesi o immunosoppressori) spesso più costosi, difficili da attuare e con maggiori effetti avversi^{19,20}.

Lo schema posologico ricalca quello classico (2 g/kg in 2-5 giorni) e si è dimostrato efficace nel 50-88% dei casi pediatrici, anche se nella CIDP (a differenza della GBS) si presenta spesso la necessità di ripetere il trattamento a intervalli variabili per mantenere il miglioramento clinico^{12,21}. Nei pazienti refrattari alla terapia con immunosoppressori e IVIG, è stata segnalata una buona risposta clinica al trattamento combinato di plasmaferesi seguita dalla infusione di IVIG⁴. Recentemente, è stata tentata la somministrazione di immunoglobuline per via sottocutanea con successo: il trattamento è stato ben tollerato, si è dimostrato efficace e con costi più contenuti^{22,23}. Tutta questa mole di dati è stata recepita dalle agenzie (FDA, AIFA) che hanno autorizzato l'impiego delle IVIG nella CIDP e la rimborsabilità della spesa.

Rimane ancora controversa l'opportunità di proseguire il trattamento per mesi, per lo meno come monoterapia. La terapia a lungo termine deve essere modulata con impiego associato di immunosoppressori in un approccio sistematico che prevede le IVIG solo nei pazienti che peggiorano chiaramente in rapporto alla sospensione delle immunoglobuline. In questi casi la terapia di mantenimento con IVIG deve essere condotta alla dose minima efficace, senza mai superare i 2 g/kg per ciclo²⁴.

Neuropatia motoria multifocale (MMN): è una malattia demielinizante cronica, a sospetta patogenesi autoimmune, che interessa selettivamente l'innervazione motoria, provocando un deficit di forza lentamente progressivo frequentemente localizzato nella porzione distale degli arti superiori. Predilige l'età adulta, ma non mancano casi pediatrici: la frequenza si aggira su circa 2 casi su 100.000 nella popolazione generale. Curiosamente la terapia con plasmaferesi o corticosteroidi può peggiorare le condizioni cliniche dei pazienti, mentre l'impiego delle IVIG si è dimostrato altamente efficace. Una revisione sistematica Cochrane sintetizza i risultati di 4 studi randomizzati che hanno confrontato la efficacia delle IVIG *versus* placebo, osservan-

do un significativo miglioramento della forza muscolare nei pazienti con blocco di conduzione neuromuscolare (RR: 11,00, 95% CI, 2,86-42,25; P = 0,0005)²⁵. Le IVIG non modificano invece il numero di pazienti con disabilità e non risolvono il blocco, mentre -come peraltro atteso- si correlano a una significativa maggiore frequenza di eventi avversi rispetto al gruppo placebo²⁶⁻²⁸. La terapia produce un effetto clinico variabile da paziente a paziente e non vi sono markers predittivi di efficacia, per cui il trattamento deve essere iniziato in tutti e proseguito solo nei pazienti responsivi, con una frequenza adattata alla risposta clinica, per evitare la degenerazione assonale. Le linee guida della *European Federation of Neurological Societies and Peripheral Nerve Society* del 2006 raccolgono questi risultati e raccomandano l'impiego delle IVIG come primo tentativo terapeutico di attacco nella MMN al dosaggio classico di 2 g/kg in 2-5 giorni. Se la terapia è efficace, le infusioni vanno mantenute anche a medio-lungo termine, con una frequenza personalizzata sulla base della risposta del singolo paziente, alla dose ridotta di 1 g/kg - se ogni 2-4 settimane - o piena di 2 g/kg - se ogni 4-8 settimane -^{12 24}. Sono stati proposti altri schemi posologici alternativi, con progressivo incremento delle dosi di IVIG, che hanno tuttavia prodotto i medesimi risultati, con aumento parallelo degli eventi avversi²⁹. A giudizio del medico potranno essere associati farmaci immunosoppressori nei casi che richiedono alte dosi di IVIG a intervalli di tempo ravvicinati³⁰.

EFFICACIA PROBABILE

In questo raggruppamento (Tab. II) rientrano le neuropatie per le quali esistono dimostrazioni convincenti di efficacia delle immunoglobuline, ma in cui la indicazione è meno stringente. Per questi motivi, in queste patologie l'impiego delle IVIG non ha ancora ottenuto l'approvazione da parte delle agenzie sanitarie ed è *off label*.

La **miastenia gravis (MG)** è una malattia del sistema nervoso periferico su base autoimmune, in particolare sostenuta dalla produzione di autoanticorpi IgG verso determinanti antigenici della sub-unità alpha (α) del recettore per l'acetilcolina (RACH) con conseguente danno a livello della giunzione neuromuscolare. La MG predilige il giovane adulto (< 40 anni) e il sesso femminile e la

prevalenza nella popolazione generale è pari a 7 su 1.000.000. Tuttavia non risparmia i bambini: nel 10-20% dei casi esordisce in età pediatrica, in genere dopo il primo anno di vita. L'innesco della MG è spesso riconducibile a banali episodi febbrili e i primi segni sono caratteristicamente ptosi palpebrale monolaterale o bilaterale e/o diplopia. Debolezza muscolare generalizzata e facile stancabilità possono comparire in ogni fase della malattia e causare sintomi diversi a seconda dei gruppi muscolari colpiti come difficoltà nella masticazione, nella deglutizione, nella fonazione e difficoltà respiratorie di grado variabile. Il 20-40% dei pazienti presenta alterazioni associate del timo, iperplasia timica o timoma. Solo in casi eccezionali la MG ha un esordio fulminante con paralisi flaccida a carico dei muscoli scheletrici associata a paralisi bulbare acuta. La maggior parte dei pazienti presenta alti titoli di autoanticorpi diretti contro il recettore dell'acetilcolina (AChR) o della tirosinkinasi muscolare, ma non vi è correlazione tra titolo autoanticorpale e gravità delle manifestazioni cliniche.

Il decorso della MG è variabile e fluttuante, con alternanza di fasi di miglioramento e di peggioramento, ma ogni episodio febbrile o situazione di stress può scatenare una crisi miastenica. Il trattamento prevede diverse opzioni, dalla timectomia o la plasmafaresi all'impiego di farmaci, utilizzati singolarmente o in associazione quali gli anticolinesterasici, il cortisone, le immunoglobuline e gli immunosoppressori.

Sia la plasmafaresi che le IVIG si sono dimostrate efficaci nel ridurre la debolezza muscolare, soprattutto nei pazienti più gravemente compromessi, rispetto al placebo, come dimostrato da una revisione sistematica Cochrane dei trial controllati apparsi in letteratura, anche se il beneficio è transitorio³¹. Gli studi di confronto tra plasmafaresi e IVIG o tra diverse dosi di IVIG (in infusione unica di 1-2 g/kg o in dose doppia, ripetuta per due giorni successivi) hanno dimostrato in tutti i casi efficacia comparabile, per tutti e due sempre superiore al placebo^{32 33}.

Sulla base dei dati EBM, si è dunque arrivati alla conclusione che le IVIG sono efficaci nel rapido controllo dei sintomi e trovano pertanto indicazione nel trattamento delle crisi miasteniche o nelle ricadute gravi e pericolose per la vita (l'intervento deve essere tem-

pestivo), al dosaggio standard di 2 g/kg in 2-5 giorni: Al contrario le IVIG non trovano al momento indicazione nella terapia di mantenimento della miastenia cronica per la quale è preferibile ricorrere alle altre opzioni terapeutiche.

Stiff person syndrome: è una rarissima malattia neurologica caratterizzata da spasmi muscolari e rigidità. In oltre la metà dei casi è documentabile la presenza di autoanticorpi (GAD56) e frequentemente si associa ad altre manifestazioni autoimmuni, quale il diabete mellito. Un solo studio ha tentato il trattamento con IVIG in 16 pazienti e in 11 migliora significativamente la rigidità, con una efficacia che viene persa nell'arco di 6-12 mesi³⁴. Se ne conclude che le IVIG hanno una indicazione di seconda linea, quando la terapia tradizionale con valproato, diazepam e baclofene non ottiene risultati soddisfacenti.

EFFICACIA POSSIBILE

In questo raggruppamento vengono considerate le patologie per le quali vi sono scarse prove di efficacia, spesso controverse. In questi casi è fondamentale costruire studi clinici prospettici con metodologia rigorosa per avere indicazioni più precise in futuro.

L'encefalomielite acuta disseminata (ADEM) è una malattia infiammatoria multifocale del SNC, ad esordio brusco ed evoluzione rapida, ma generalmente benigna, che insorge in genere tra 5 e 8 anni con lieve prevalenza del sesso maschile. A patogenesi autoimmune, probabilmente su innesco da parte di agenti virali, esordisce con febbre, cefalea, vomito e sintomi neurologici quali convulsioni, emiparesi acuta, sonnolenza, paralisi dei nervi cranici (III, VI, VII), atassia, neurite ottica bilaterale e parestesie. La RM cerebrale mette in evidenza aree di infiammazione, edema ed ampie lesioni di demielinizzazione diffuse soprattutto in sede lobare sottocorticale. La sintomatologia si risolve nella maggior parte dei casi nell'arco di giorni o settimane, ma possono residuare esiti quali crisi epilettiche, deficit motori o riduzione dell'acuità visiva. Raramente si possono osservare ricadute recidivanti (forma multifasica), più resistenti al trattamento che la assimilano a - e pongono problemi di diagnosi differenziale con - la sclerosi multipla²⁴.

Le IVIG sono state impiegate occasionalmente e in modo non sistematico in associazio-

ne allo steroide: non esiste un vero e proprio schema di trattamento e non ci sono studi di confronto rispetto alla terapia tradizionale³⁵. Tuttavia, a dispetto degli studi molto limitati (attualmente in letteratura risultano trattati 25 bambini), la efficacia è stata documentata nel 70% dei casi e la terapia con IVIG (alla dose di 1-2 g/kg in 2-5 gg) viene raccomandata come seconda scelta, da riservare ai pazienti che non rispondono agli steroidi o per i quali esistono controindicazioni formali alla terapia steroidea²⁴.

La **sclerosi multipla (SM)** è una malattia demielinizzante cronica del SNC e viene considerata il prototipo delle leucoencefalopatie infiammatorie su base autoimmune, anche se la patogenesi non è ancora del tutto chiarita. Si ipotizza che venga innescata da un agente virale, non ancora identificato in soggetti geneticamente predisposti (HLA A3 - DR2 - DR4) ed è caratterizzata da diffuse aree di demielinizzazione (placche) non vasculitiche della sostanza bianca di encefalo e midollo spinale (soprattutto corpo calloso, nervi ottici, tronco cerebrale). È frequente tra giovani adulti (età media 20-40 anni) fascia di età in cui è la causa più frequente di disabilità (1:500) e raramente - meno dell'1% dei casi - esordisce sotto i 10 anni di vita. Tuttavia il dato pediatrico di prevalenza è probabilmente sottostimato a causa delle difficoltà di operare una diagnosi differenziale rispetto ad altri disordini neurologici tipici di questa fascia di età che hanno sintomi e segni sovrapponibili. La malattia esordisce con un quadro polimorfo ed eterogeneo: neurite ottica, mielite trasversa, atassia cerebellare, disturbi sensitivi (parestesie e disestesie), disturbi motori (ipostenia), disturbi sfinterici, crisi convulsive e sindrome vestibolare, che si ripresentano periodicamente e esprimono uno stato di sofferenza focale del SNC. Inizialmente gli episodi tendono alla risoluzione spontanea, ma col tempo, nell'arco di 10-20 anni, diventano irreversibili. Più raramente il deterioramento neurologico è iniziale e costante ed evolve in modo inesorabile, lento e progressivo (forma progressiva, primaria o secondaria); eccezionale è infine la forma acuta (di Marburg) a prognosi infausta che assume andamento rapidamente progressivo e conduce all'*exitus* nell'arco di pochi mesi. L'esordio in età pediatrica della SM comporta una prognosi migliore rispetto all'età adulta, ma l'*outcome*

a lungo termine è comunque sfavorevole e direttamente proporzionale al numero di episodi demielinizzanti.

A fronte di questi quadri drammatici le IVIG sono state impiegate in molti casi sporadici e in numerosi *trial* controllati per le diverse forme di SM, con risultati incoraggianti ³⁶. Una metanalisi pubblicata nel 2003 sulla efficacia delle IVIG nei diversi *item* della SM, conclude che l'impiego delle IVIG si associa a una riduzione delle ricadute, un miglioramento della scala di disabilità e un aumento della proporzione di pazienti migliorati nei gruppi trattati rispetto al placebo ($p < 0,001$) ³⁷. Tuttavia questi risultati non sono stati replicati in successivi studi controllati e sono stati francamente deludenti nelle forme progressive per le quali si sono tentate con miglior successo altre terapie, dall'impiego di immunomodulanti biologici fino al trapianto di cellule staminali ³⁸.

La SM come indicazione all'impiego di IVIG rimane pertanto controversa, in attesa di studi che comparino la efficacia delle IVIG *versus* terapie *standard* e ne stabiliscano la posologia ottimale.

Tuttavia gli esperti concordano nel considerare le IVIG come una possibile opzione nel trattamento delle forme di SM ricorrenti-remittenti resistenti al trattamento farmacologico o nelle donne gestanti e madri nutrici per le quali appare il trattamento con minor effetti collaterali ²⁴. La dose consigliata è di 1 g/kg/mese, preceduta o meno da una terapia di induzione con 0,4 g/kg per 5 gg. Le IVIG invece non trovano indicazione nelle forme di SM progressiva, ad eccezione di quelle che si manifestano con neuromielite ottica in cui sono stati isolati autoanticorpi e in cui le IVIG possono trovare indicazione di seconda linea, nelle forme refrattarie alla terapia classica ³⁹.

Epilessia Intrattabile (o farmacoresistente) dell'infanzia: si tratta di una definizione operativa e comprende le forme di West, Lennox Gastaut e la encefalopatia mioclonica, resistenti al trattamento con tutti i farmaci antiepilettici per almeno 2 anni. Nel 1986 viene pubblicata la prima serie di 12 pazienti, molti dei quali presentano difetti immunologici minori, soprattutto deficit selettivo di IgA e deficit di IgG2 trattati con IVIG ⁴⁰. In oltre 1/3 dei casi si assiste a una drammatica riduzione del numero delle crisi tale da consentire loro una pressoché normale vita di relazione. Il tratta-

mento con IVIG viene condotto alla dose di 400 mg/kg/mese in aggiunta alla terapia classica e mantenuto a lungo termine.

Lo stesso gruppo conferma i risultati qualche anno più tardi in un altro studio allargato, sempre in aperto ⁴¹, e analoghi risultati vengono ottenuti in uno studio in doppio cieco che applica uno schema posologico di 100-400 mg/kg per 4 giorni seguito da infusioni alla seconda, terza e sesta settimana per sei mesi. Oltre il 50% dei 40 pazienti trattati presenta una drammatica riduzione del numero delle crisi (più che dimezzate a differenza che nel gruppo placebo), mentre nelle forme secondarie o lesionali la terapia con IVIG si conferma inefficace ⁴².

Tuttavia, la terapia con IVIG ha un beneficio parziale ed effimero, legato all'emivita delle IgG infuse e il rapporto costi/benefici non è favorevole per cui, anche se parzialmente efficaci, non sono di fatto raccomandate nel trattamento della epilessia intrattabile dell'infanzia.

In una particolare forma di epilessia farmaco resistente, la **encefalopatia di Rasmussen**, le IVIG possono invece trovare una indicazione. Si tratta di una rara malattia caratterizzata dalla presenza in circolo di anticorpi anti Glu R3 che ne sostengono la patogenesi autoimmune. Esordisce nella prima decade di vita con gravi crisi epilettiche parziali seguite da emiparesi e deterioramento cognitivo progressivo associato a atrofia cerebrale unilaterale. I tentativi terapeutici, in analogia alle altre forme di epilessia danno un beneficio significativo ma transitorio e l'unico trattamento in grado di ridurre la progressione della malattia rimane l'escissione chirurgica dell'emisfero colpito ⁴³.

Pertanto le IVIG possono costituire un'opzione terapeutica nei casi in cui si debba differire l'intervento chirurgico o nei rarissimi casi di interessamento di tutti e due gli emisferi cerebrali.

EFFICACIA IMPROBABILE

In questo capitolo rientrano le malattie in cui il tentativo terapeutico con IVIG ha dato risultati negativi o molto modesti, per cui il loro impiego non viene raccomandato o non incontra il consenso unanime degli esperti.

Autismo: è un disturbo dello sviluppo caratterizzato da grave deficit sociale e comu-

nicativo, da alterazioni comportamentali e spesso da ritardi nello sviluppo globale. Più comunemente si parla di “disturbi dello spettro autistico”, a sottolineare l’ampia variabilità delle manifestazioni. L’incidenza è di circa 5 bambini ogni 10.000, con diagnosi posta solitamente tra 1 e 3 anni di vita. Nell’ambito dei bambini autistici è stata segnalata una discreta frequenza di soggetti con deficit di IgA e con storia familiare di malattie autoimmuni, per cui tra le altre è stata fatta l’ipotesi che l’autismo potesse riconoscere una matrice immunologica e su questa base è stata tentata la terapia con alte dosi di IVIG. I risultati sono stati globalmente deludenti: il trattamento con IVIG ha indotto apparentemente un modesto miglioramento in percentuali di casi variabili dallo 0% al 50%, a seconda degli studi ^{44 45}.

Una più attenta revisione dei lavori pubblicati inoltre ha documentato che il miglioramento segnalato nei casi di autismo trattati con IVIG poteva essere conseguente non già alle IVIG, ma piuttosto a varianti a prognosi migliore o a più efficaci terapie di supporto psichiatriche e comportamentali. Pertanto attualmente l’impiego delle IVIG non viene raccomandato nell’autismo ²⁴.

Le IVIG sono state utilizzate anche in altri disturbi comportamentali o neuropsichiatrici come nel **PANDAS** (*Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections*), per il quale esiste un solo studio che ha segnalato miglioramento dei parametri comportamentali dopo terapia con IVIG, ma non dei parametri neurologici ⁴⁶.

Anche se i risultati sono incoraggianti, la malattia in sé è ancora di incerta definizione e altri studi sono necessari per stabilire se le IVIG abbiano o meno efficacia.

Risultati meno entusiasmanti sono stati ottenuti nella **Adrenoleucodistrofia**, un disordine metabolico che causa demielinizzazione e degenerazione del SNC per accumulo di catene di acidi grassi abnormemente lunghe, rilevabili anche nel plasma. Esordisce nella prima decade di vita con progressivo declino delle funzioni cognitive, della motilità e delle funzioni neurosensoriali con sordità e cecità fino all’*exitus* che avviene generalmente nell’arco di pochi anni. L’impiego delle IVIG, in aggiunta alle norme dietetiche, è stata tenta-

ta nell’ipotesi – peraltro sconsigliata ⁴⁷ – che le IVIG potessero promuovere la mielinizzazione del SNC, ma l’unico studio che ha tentato la terapia in 12 pazienti ne ha osservato la totale inefficacia, per cui le IVIG non sono assolutamente raccomandate in questa malattia ⁴⁸.

SICUREZZA DEI PREPARATI

Le IVIG si possono ad oggi considerare preparati sicuri: il pericolo maggiormente paventato, ovvero la trasmissione di infezioni da agenti trasmissibili con il sangue e gli emoderivati, per il momento appare più teorico che reale. In anni di rischio infettivo per HIV, non un solo caso di trasmissione è stato mai segnalato con questi preparati, anche prima che si applicassero ulteriori procedimenti di sicurezza. L’emergenza HIV ha al contrario stimolato le agenzie e le case produttrici a adottare rigorose misure di purificazione atte a ridurre il rischio pur teorico di infezioni trasmissibili con gli emoderivati. Già il procedimento stesso di estrazione delle immunoglobuline dal sangue era relativamente sicuro: la frazione II di Chon viene ottenuta per frazionamento alcolico, che già di per sé ha una efficace azione di inattivazione virale. Ma a questo si è aggiunta una più rigorosa selezione dei donatori, per cui vengono esclusi tutti quelli con comportamenti o patologie a rischio; inoltre la frazione estratta dal sangue prelevato viene conservata per sei mesi prima della lavorazione finale, in modo da essere certi che il donatore si mantenga negativo agli esami virologici (sierologia e ricerca del genoma virale per HBV e HIV) anche nel secondo screening (eliminazione dei falsi negativi). Infine nella preparazione stessa dei prodotti finali di IVIG, sono stati introdotti ulteriori *step* di purificazione e inattivazione virale, che variano da casa a casa produttrice: il trattamento con solventi e detergenti, l’incubazione a basso pH, la pastorizzazione o la filtrazione e la nanofiltrazione.

La sicurezza tuttavia, nonostante queste importanti acquisizioni, non è totale: rimangono pur sempre aperti alcuni rischi, seppure straordinariamente remoti: nulla possiamo sapere riguardo a eventuali nuovi e sconosciuti virus eventualmente emergenti e resistenti agli attuali trattamenti e pochi dati abbiamo riguardo alla efficacia delle misure adottate nei confronti dei prioni. Sembra infatti che

casi davvero rari ed eccezionali di malattia di Creutzfeldt-Jakob, siano stati segnalati anche in tempi relativamente recenti e collegati alla infusione di IVIG. Il rischio quindi, pur remoto, va attentamente valutato⁴⁹.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Cunningham-Rundles C, Siegal FP, Smithwick EM, Lion-Boule A, Cunningham-Rundles S, O'Malley J, et al. *Efficacy of intravenous immunoglobulin in primary humoral immunodeficiency disease*. *Ann Intern Med* 1984;101:435-9.
- 2 Imbach P, Wagner HP, Berchtold W. *Intravenous immunoglobulin versus oral corticosteroids in immune thrombocytopenic purpura in childhood*. *Lancet* 1985;2:464-8.
- 3 Gelfand EW. *Antibody-directed therapy: past, present, and future*. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S111-6.
- 4 Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballou M, Berger M, Bonilla FA, et al. *Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the AAAAI*. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117: S525-53.
- 5 Rabie M, Nevo Y. *Childhood acute and chronic immune-mediated polyradiculoneuropathies*. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13:209-18.
- 6 Gold R, Kieseier BC. *Therapy of immune neuropathies with intravenous immunoglobulins*. *J Neurol* 2006;253(S5):V59-63.
- 7 Hughes RA, Raphaël JC, Swan AV, Doorn PA. *Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome*. *Cochrane Database Syst Rev Neurol* 2003;(1):CD002063.
- 8 Raphaël JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. *Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome*. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(2): CD001798.
- 9 Martínez Yélamos A, Huerta Villanueva M, Olivé Plana M, Montero Homs J, Serra Catafau J, Martínez-Matos JA. *Treatment of Guillain-Barré syndrome: immunoglobulins or plasmapheresis?* *Neurologia* 1998;134:166-9.
- 10 Plasma Exchange/Sandoglobulin Guillain-Barré Syndrome Trial Group. *Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome*. *Lancet* 1997;349:225-30.
- 11 El Zunni S, Prakash PS, Saiti KM, Busnaina IA, Ahmed M, Hassan KM. *Guillain-Barré syndrome (GBS): an appraisal*. *Cent Afr J Med* 1997;43:99-103.
- 12 Donofrio PD, Berger A, Brannagan TH, Bromberg MB, Howard JF, Latov N, et al. *Consensus statement: The use of intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular conditions report of the AANEM AD HOC committee*. *Muscle Nerve* 2009;18:2-11.
- 13 Korinthenberg R, Schessl J, Kirschner J, Mönning JS. *Intravenously administered immunoglobulin in the treatment of childhood Guillain-Barré syndrome: a randomized trial*. *Pediatrics* 2005;116:8-14.
- 14 Pritchard J. *What's new in Guillain-Barré syndrome?* *Postgrad Med J* 2008;84:532-8.
- 15 PNS JTFotEat. *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society*. *J Peripher Nerv Syst* 2006;11:9-19.
- 16 Agrawal S, Peake D, Whitehouse WP. *Management of children with Guillain-Barré syndrome*. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2007;92:161-8.
- 17 Connolly AM. *Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in childhood*. *Pediatr Neurol* 2001;24:177-82.
- 18 Hughes R. *The role of IVIG in autoimmune neuropathies: the latest evidence*. *J Neurol* 2008;255(Suppl 3):7-11.
- 19 Lunn MP, Willison HJ. *Diagnosis and treatment in inflammatory neuropathies*. *Postgrad Med J* 2009;85:437-46.
- 20 Sladky JT. *What is the best initial treatment for childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: corticosteroids or intravenous immunoglobulin?* *Muscle Nerve* 2008;38:1638-43.
- 21 Teasley JE. *Initial treatment of childhood chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. *Muscle Nerve* 2008;38:1640-3.
- 22 Sabatelli M, Madia F, Mignogna T, Lippi G, Quaranta L, Tonali P. *Pure motor chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*. *J Neurol* 2001;248:772-7.
- 23 Linker RA, Gold R. *Use of intravenous immunoglobulin and plasma exchange in neurological disease*. *Curr Opin Neurol* 2008;21:358-65.
- 24 Feasby T, Banwell B, Benstead T, Brill V, Brouwers M, Freedman M, et al. *Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions*. *Transfus Med Rev* 2007;21(Suppl.1): S57-107.
- 25 Van Schaik IN, van den Berg LH, de Haan R, Vermeulen M. *Intravenous immunoglobulin for multifocal motor neuropathy*. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD004429.
- 26 Azulay JP, Blin O, Pouget J, Boucraut J, Billé-Turc F, Carles G, et al. *Intravenous immunoglobulin treatment in patients with motor neuron syndromes associated with anti-GM1 antibodies: a double-blind, placebo-controlled study*. *Neurology* 1994;44:429-32.
- 27 Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, Brown WF, Feasby TE. *Multifocal motor neuropathy improved by IVIG: randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *Neurology* 2000;55:1256-62.
- 28 Léger JM, Chassande B, Musset L, Meininger V, Bouche P, Baumann N. *Intravenous immunoglobulin therapy in multifocal motor neuropathy*

- athy: a double-blind, placebo-controlled study. *Brain* 2001;124:145-53.
- ²⁹ Baumann A, Hess CW, Sturzenegger M. *IVIg dose increase in multifocal motor neuropathy: a prospective six month follow-up.* *J Neurol* 2009;256:608-14.
- ³⁰ Gold R, Kieseier BC. *Therapy of immune neuropathies with intravenous immunoglobulins.* *J Neurol* 2006;253(Suppl.5):V59-63.
- ³¹ Gajdos P, Chevret S, Toyka K. *Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis.* *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD002277.
- ³² Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. *Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis.* *Myasthenia Gravis Clinical Study Group.* *Ann Neurol* 1997;41:789-96.
- ³³ Rønager J, Ravnborg M, Hermansen I, Vorstrup S. *Immunoglobulin treatment versus plasma exchange in patients with chronic moderate to severe myasthenia gravis.* *Artif Organs* 2001;25:967-73.
- ³⁴ Dalakas MC, Fujii M, Li M, Lutfi B, Kyhos J, McElroy B. *High-dose intravenous immune globulin for stiff-person syndrome.* *N Engl J Med* 2001;345:1870-6.
- ³⁵ Shahar E, Andraus J, Savitzki D, Pilar G, Zelnik N. *Outcome of severe encephalomyelitis in children: effect of high-dose methylprednisolone and immunoglobulins.* *J Child Neurol* 2002;17:810-4.
- ³⁶ Achiron A, Barak Y, Goren M, Gabbay U, Miron S, Rotstein Z, et al. *Intravenous immune globulin in multiple sclerosis: clinical and neuroradiological results and implications for possible mechanisms of action.* *Clin Exp Immunol* 1996;104:67-70.
- ³⁷ Sorensen PS, Fazekas F, Lee M. *Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis.* *Eur J Neurol* 2002;9:557-63.
- ³⁸ Hommes OT, Sorensen PS, Fazekas F, Enriquez MM, Kocimel HW, Fernandez O, et al.; European Study on Immunoglobulin in Multiple Sclerosis trialists. *Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomised placebo-controlled trial.* *Lancet* 2004;364:1149-56.
- ³⁹ Noseworthy JH, O'Brien PC, Petterson TM, Weis J, Stevens L, Peterson WK, et al. *A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis.* *Neurology* 2001;56:1514-22.
- ⁴⁰ Duse M, Tiberti S, Plebani A, Avanzini MA, Gardenghi M, Menegati E, et al. *IgG2 deficiency and intractable epilepsy of childhood.* *Monographs Allergy* 1986;20:128-34.
- ⁴¹ Duse M, Notarangelo LD, Tiberti S, Menegati E, Plebani A, Ugazio AG. *Intravenous immune globulin in the treatment of intractable childhood epilepsy.* *Clin Exp Immunol* 1996;104:71-6.
- ⁴² van Rijckevorsel-Harmant K, Delire M, Schmitz-Moorman W, Wieser HG. *Treatment of refractory epilepsy with intravenous immunoglobulins. Results of the first double-blind/dose finding clinical study.* *Int J Clin Lab Res* 1994;24:162-6.
- ⁴³ Granata T, Fusco L, Gobbi G, Freri E, Ragona F, Broggi G, et al. *Experience with immunomodulatory treatments in Rasmussen's encephalitis.* *Neurology* 2003;61:1807-10.
- ⁴⁴ Gupta S, Aggarwal S, Heads C. *Dysregulated immune system in children with autism: beneficial effects of intravenous immunoglobulin therapy in acute disseminated encephalomyelitis.* *Pediatr Neurol* 1999;21:583-6.
- ⁴⁵ Plioplys AV. *Intravenous immunoglobulin treatment of children with autism.* *J Child Neurol* 1998;13:79-82.
- ⁴⁶ Perlmutter SJ, Leitman SF, Garvey MA, Hamburger S, Feldman E, Leonard HL, et al. *Therapeutic plasma exchange and intravenous immunoglobulin for obsessive-compulsive disorder and tic disorders in childhood.* *Lancet* 1999;354:1153-8.
- ⁴⁷ Noseworthy JH, O'Brien PC, Weinschenker BG, Weis JA, Petterson TM, Erickson BJ, et al. *IV immunoglobulin does not reverse established weakness in MS.* *Neurology* 2000;55:1135-43.
- ⁴⁸ Cappa M, Bertini E, del Balzo P, Cambiaso P, Di Biase A, Salvati S. *High dose immunoglobulin IV treatment in adrenoleukodystrophy.* *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(Suppl.):69-70.
- ⁴⁹ Ballow M. *Safety of IVIG therapy and infusion related adverse events.* *Immunol Res* 2007;38:122-32.

Dispnea severa in bambina di 7 anni con sindrome di Down: se non è asma, cos'è?



Marianna, unicogenita di genitori non consanguinei, è una bambina di 7 anni affetta da trisomia 21. Giunge alla nostra attenzione in P.S. pediatrico per sintomi di tosse, rumore respiratorio e dispnea ingravescente, esorditi circa 15 giorni prima a seguito di un raffreddore. Per via di tali sintomi, su indicazione del Curante, ha intrapreso terapia con claritromicina per os e beclometasone con nebulizzatore, non riportando alcun beneficio.

L'esame obiettivo all'ingresso mostra condizioni generali scadenti, agitazione psicomotoria, rumore respiratorio con dispnea, in- ed espiratoria, con retrazioni al giugulo e diaframmatiche, SatO₂ in aria ambiente 98%, F.R. 60 atti/min, F.C. 100 bpm. All'auscultazione si rileva riduzione diffusa del murmure vescicolare su entrambi gli emitoraci e a livello cardiaco soffio olosistolico di intensità 2/VI. L'anamnesi familiare non lascia emergere elementi clinici di rilievo. La piccola, nata alla 36^a settimana da parto cesareo con peso 2,300 kg, ha trascorso i primi giorni di vita in UTIN per distress respiratorio non meglio precisato e, all'età di 4 mesi, è stata sottoposta ad intervento cardiocirurgico per canale A-V completo. Il decorso post-operatorio sarebbe risultato nella norma. I genitori riferiscono inoltre che la paziente in precedenza non ha mai accusato analoghi episodi di difficoltà respiratoria e, alla domanda se ha mai accusato altre patologie di rilievo, rispondono che dall'età di 24 mesi ha avuto sintomi del tutto lievi e sporadici di "bronchite asmatiforme" con dispnea e rumore respiratorio, trattati a domicilio con antibiotico e cortisonici sistemici, risoltisi in pochi giorni senza richiedere ospedalizzazione.

Durante la permanenza in P.S. vengono eseguiti esami ematochimici d'urgenza, tra cui emogasanalisi, Rx torace e valutazione cardiologica completa con esito negativo.

Si dispone quindi ricovero in reparto dove viene iniziata terapia antibiotica, steroidea per via generale e broncodilatatrice con salbutamolo aerosol dosato.

L'accurato approfondimento anamnestico (storia di distress respiratorio alla nascita, pregresse intubazioni ed eventuale associazione con altre malformazioni congenite nel caso di paziente sindromico) ed i dati clinici (dispnea e rumore respiratorio) ci permettono di formulare le seguenti ipotesi diagnostiche:

- asma bronchiale;
- corpo estraneo;

Fabio Cardinale
Alessandro Dellino
Mariangela Berardi
Tommaso Tronci
Francesco De Robertis
Anna Rita Cappiello
Francesca Di Domenico
Francesca Carella
Maria Felicia Mastrototaro
Paola Piccarreta
Daniela Posa
Giovanna Nardella*

*Clinica Pediatrica
 "S. Maggiore",*

*Divisione di Pneumo-
 Immunoallergologia
 Pediatrica, A.O.U. Policlinico,
 Università di Bari;*

** Università di Foggia*

fabiocardinale@libero.it

- tracheomalacia secondaria post-intubazione;
- malformazione delle vie respiratorie.

L'asma nel caso in questione è reso poco probabile dalla assenza di precedenti atopici e dalla mancanza, pur in presenza di dispnea severa, di alterazioni dello scambio polmonare, risultando normali l'EGA e la pulsossimetria. Nell'asma, inoltre, la dispnea e il rumore percepibile a distanza sono solitamente monofasici ed espiratori ("wheezing"). L'età della paziente e la mancanza di un'anamnesi specifica rendono altresì poco probabile una patologia da inalazione di corpo estraneo. Analogamente, una tracheomalacia secondaria alla intubazione avuta nel corso dell'intervento chirurgico a 4 mesi viene ritenuta poco probabile per la mancanza di sintomi nel periodo subito successivo all'operazione. Pertanto, in considerazione soprattutto dell'alta incidenza di anomalie respiratorie nei pazienti affetti da trisomia 21, il nostro sospetto ricade su una patologia anatomica congenita delle vie aeree, resa atipica dal fatto che la paziente era stata assistita ventilatoriamente alla nascita e poi a 4 mesi senza riportare problematiche di alcun tipo, e dall'esordio assai recente dei sintomi.

È noto che il rumore respiratorio correlato ad ostruzioni della glottide e della trachea extratoracica si presenta in fase sia in- che e-spiratoria ("stridore bifasico"); quello prodotto da anomalie sovra-glottiche si presenta durante la fase iniziale della inspirazione ("stridore"), allorché la pressione dell'aria inspirata determina un collasso delle strutture che in fase espiratoria tendono invece ad allargarsi; invece il tipico rumore espiratorio è causato da ostruzione della trachea intratoracica o delle strutture bronchiali ("wheezing")¹.

Pertanto, il giorno successivo viene eseguita in elezione una TC del torace e del collo. L'esame mette in evidenza un restringimento tracheale circonferenziale provocato da un anello membranoso in sede sottoglottica, 8 mm al di sotto dei labbri vocali, con lume residuo di circa 3 mm di diametro (Figg. 1, 2). La fibrobroncoscopia in narcosi conferma la presenza di stenosi severa a livello del primo anello tracheale.

La paziente, per l'importanza della stenosi e



FIG. 1.

Immagine TC, sezione sagittale; si apprezza un restringimento del lume tracheale in sede sottoglottica.

la persistenza del quadro clinico, dopo 4 giorni dal ricovero viene sottoposta a tracheotomia con accesso verticale e posizionamento di cannula tracheostomica. Il decorso post-operatorio è regolare ed esente da complicanze.

COMMENTO

La stenosi tracheale rappresenta un'ostruzione fissa della trachea in grado di determinare un rumore respiratorio bifasico. Vengono distinte forme primitive e secondarie:



FIG. 2.

Immagine TC, sezione coronale; medesima descrizione Figura 1.

le prime rappresentano talvolta un reperto endoscopico occasionale, mentre in altri casi determinano un quadro ostruttivo ingravescente, legato al ristagno di secrezioni e a conseguenti sovrainfezioni endobronchiali; le seconde sono legate a compressioni estrinseche, soprattutto da parte di archi vascolari anomali^{1,2}.

Nell'anamnesi di un bambino con "rumore" respiratorio, nel sospetto di una patologia malformativa delle vie aeree centrali, vanno indagati attentamente^{1,2}:

- episodi di crisi di apnee e/o segni di cianosi;
- le caratteristiche del rumore respiratorio (insorgenza, durata, variazioni durante il sonno);
- le fasi del rumore in rapporto al ciclo respiratorio (in-, e-spiratorio o entrambi);
- eventuali associazioni con altre anomalie congenite (soprattutto in bambini con afezioni sindromiche);
- la correlazione dei sintomi con le fasi dell'alimentazione;
- la relazione del rumore con la postura del paziente;
- le caratteristiche della voce e del pianto (afonia, debolezza ecc.);
- storia di traumi pregressi (intubazioni, inalazione di corpo estraneo);
- storia suggestiva di GERD.

L'esame obiettivo può essere difficoltoso in fase acuta per lo stato di agitazione del paziente. Vanno comunque ricercati cianosi e segni di dispnea, quali retrazioni toraciche al giugulo, in sede sovraclaveare, intercostale o diaframmatica, precisandone la fase in rapporto al ciclo respiratorio. Inoltre il bambino andrebbe osservato durante le normali attività quotidiane, per valutare il rapporto delle stesse con i sintomi respiratori. Tipicamente i pazienti con anomalie tracheobronchiali congenite non vanno incontro, se non eccezionalmente, a distress respiratorio ("happy wheezers") e, pertanto, non presentano alterazioni emogasanalitiche o della SatO₂¹.

L'auscultazione del torace permette l'individuazione di rumori ascrivibili ad altre patologie respiratorie, solitamente assenti nelle malformazioni laringo-tracheo-bronchiali maggiori. Inoltre, vanno ovviamente ricercate altre

malformazioni o patologie di base e valutato l'accrescimento staturo-ponderale.

La diagnostica per immagini tradizionale in diverse proiezioni può essere utile per fornire un primo orientamento ma sicuramente l'ausilio di esami TAC e RMN, soprattutto nei casi che necessitano di un'opzione chirurgica, si rende indispensabile.

Comunque la visione diretta delle vie aeree tramite endoscopia rappresenta il *gold standard* per la diagnosi di malformazione delle vie aeree. In particolare, l'endoscopia con strumenti rigidi permette una maggior risoluzione e trova applicazione soprattutto nel trattamento chirurgico. L'endoscopia con mezzi flessibili (fibrobroncoscopia) permette invece un approccio diagnostico di più facile attuazione, a paziente anche sveglio o con una blanda sedazione, consentendo uno studio sia anatomico che funzionale delle vie aeree.

Nei bambini con trisomia 21 le cause più frequenti di malformazione delle vie aeree centrali sono rappresentate dalla laringomalacia, dalla tracheomalacia e dalle anomalie della segmentazione bronchiale. Le stenosi tracheali sottoglottiche ricoprono solo il 4% dei casi di anomalie congenite bronchiali in questi pazienti^{3,4}. Esse sono solitamente causate da anelli tracheali completi che, qualora occludano almeno il 70% del lume, possono determinare sintomi assai precocemente, diversamente da quanto accaduto nella nostra paziente. Non mancano peraltro casi di segnalazioni incidentali di stenosi di severità minore diagnosticate in bambini oltre la I o II infanzia.

La terapia medica, basata sostanzialmente sull'uso di steroidi per via topica e/o sistemica nei periodi critici, volta essenzialmente a ridurre temporaneamente l'edema flogistico durante le fasi di sovra infezione, è di supporto a quella chirurgica che si rende necessaria nelle forme che presentano sintomatologia a riposo o con sforzo minimo.

Il caso di Marianna sottolinea quindi l'importanza di una corretta anamnesi nel "wheezing", specie in età prescolare e in presenza di quadri clinici atipici, e la necessità di sospettare anomalie congenite delle vie aeree in bambini con sintomi poco responsivi alla terapia o patologie sindromiche di base.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Guidi R, Midulla F. *Le malformazioni congenite delle alte vie aeree: aspetti clinici e diagnostici*. *Pneumologia Pediatrica* 2004;14:30-46.
- ² Sanchez I, Navarro H, Mendez M, Holmgren N, Caussade S. *Clinical characteristics of children with tracheobronchial anomalies*. *Pediatr Pulmunol* 2003;35:288-91.
- ³ Bertrand P, Navarro H, Caussade S, Holmgren N, Sanchez I. *Airway anomalies in children with Down syndrome: endoscopic findings*. *Pediatr Pulmunol* 2003;36:137-41.
- ⁴ Bravo M, Kaul A, Rutter M, Elluru R. *Down syndrome and complete tracheal rings*. *J Pediatr* 2006;148:392-5.



Vaccinazione pandemica: nuove domande e antiche risposte



Nel mese di ottobre è stata avviata in Italia la campagna di vaccinazione contro la pandemia influenzale da virus A(H1N1)v. Come è noto, il vaccino pandemico è stato acquistato a livello centrale dal Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. Il Ministero ha quindi distribuito il vaccino alle Regioni (al 3 dicembre 2009 le dosi di vaccino distribuite sono state in totale 5.030.851), che a loro volta lo hanno fornito alle strutture ospedaliere e territoriali. Il Ministero definisce inoltre i tempi di avvio dell'offerta del vaccino alle diverse categorie target; il personale sanitario è stato il primo gruppo di popolazione cui la vaccinazione è stata rivolta, seguito dalle donne nel 2° e 3° trimestre di gravidanza e da persone tra 6 mesi e 65 anni di età, con malattie croniche che aumentano il rischio di complicanze in corso di influenza.

La copertura vaccinale raggiunta finora per gli operatori sanitari e sociosanitari è stata del 15%, per le donne nel secondo e terzo trimestre di gravidanza dell'11% e per le persone di età compresa tra 6 mesi e 65 anni con condizioni di rischio dell'11%¹. Sebbene l'accettabilità della vaccinazione pandemica sia stata critica anche in altre nazioni, va notato che le stime nazionali di copertura sono inferiori a quanto osservato per la vaccinazione anti-influenzale stagionale delle stesse categorie di popolazione negli USA e in varie nazioni Europee^{2,3}.

È ben documentato che l'informazione ricevuta dai pediatri e dai medici curanti rappresenta uno dei principali determinanti di vaccinazione^{4,5}. D'altra parte, in questa occasione sono state diffuse alcune informazioni che hanno creato confusione proprio tra i medici, e possono quindi influire sul successo del programma di immunizzazione. Vorremmo quindi affrontare due punti che rappresentano elementi di particolare criticità nella pratica quotidiana. Si tratta dell'intervallo tra vaccinazione pandemica e altre vaccinazioni e della vaccinazione di persone con malattie autoimmuni.

Per quanto riguarda il primo punto, l'Ordinanza del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali del 30 settembre 2009 riportava che la vaccinazione pandemica poteva essere eseguita contemporaneamente alla somministrazione del vaccino anti-influenzale stagionale, purché non adiuvato⁶. Una nuova Circolare del 6 novembre raccomandava, in caso di mancata somministrazione contemporanea, un intervallo minimo di tre settimane tra le due vaccinazioni; lo stesso intervallo veniva raccomandato tra la vaccinazione pandemica e le altre vaccinazioni previste in età pediatrica⁷.

Infine, nella Circolare del 1 dicembre 2009 viene riportato che la fine-

A cura della Commissione
Vaccini della SIAIP

Marta Luisa Ciofi degli Atti¹
(coordinatore)

Chiara Azzari²
Giorgio Bartolozzi³
Susanna Esposito⁴
Gaetano Maria Fara⁵
Franco Giovanetti⁶
Milena Lo Giudice⁷

¹ Ospedale Pediatrico
Bambino Gesù, Roma;

² Ospedale Meyer,
Università di Firenze;

³ Università di Firenze;

⁴ Istituto di Pediatria,
Università di Milano,

Fondazione IRCCS
Ospedale Maggiore

Policlinico Mangiagalli
e Regina Elena, Milano;

⁵ Università di Roma La
Sapienza;

⁶ ASL CN2
Alba Bra, Dipartimento di
Prevenzione;

⁷ Pediatra di
Famiglia, Palermo

marta.l.ciofigliatti@opbg.net

Gli Autori dichiarano di non
avere alcun conflitto di
interesse rispetto all'argomento
trattato nell'articolo.

stra temporale di tre settimane fra la somministrazione di vaccino pandemico e altri vaccini può, se necessario, essere ridotta⁸.

È ben noto che, tranne rare eccezioni, le vaccinazioni possono essere somministrate contemporaneamente, non sono note controindicazioni alla somministrazione contemporanea in età pediatrica⁹ e, in caso di somministrazione non contemporanea, non è richiesto un intervallo minimo tra somministrazioni. L'eccezione è costituita dai vaccini vivi attenuati (ad es. MPR e varicella) che, se non somministrati contemporaneamente, vanno somministrati ad un intervallo di almeno 4 settimane⁹.

Nel caso quindi dei vaccini anti-influenzali, incluso il vaccino pandemico, non vi è alcun elemento a favore di una raccomandazione sull'intervallo minimo di somministrazione di altre vaccinazioni. Lo stesso Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) non riporta alcuna precauzione a riguardo. Prevedere la necessità di intervalli minimi tra vaccinazioni può invece avere numerosi svantaggi, tra cui la difficoltà logistica ad organizzare le sedute vaccinali, il ritardo di esecuzione delle vaccinazioni che a sua volta comporta un prolungato periodo di suscettibilità e quindi un rischio di contrarre infezioni prevenibili, e la percezione che per la vaccinazione pandemica vi siano delle precauzioni d'uso differenti da quanto avviene per tutti gli altri vaccini. Per quanto riguarda il secondo punto, il Ministero della Salute ha raccomandato che la vaccinazione contro l'influenza da nuovo virus A(H1N1)v venga effettuata solo dopo attenta valutazione da parte del medico curante⁷. È necessario innanzitutto ricordare che molte delle patologie che costituiscono una condizione di rischio e quindi un'indicazione alla vaccinazione antinfluenzale sia stagionale che pandemica sono malattie autoimmuni. Basti citare a questo riguardo il diabete mellito di tipo I, o le malattie infiammatorie croniche. Il timore che le vaccinazioni possano essere associate all'insorgenza di malattie autoimmuni ha basi antiche, ma ad oggi nessuna evidenza ha confermato tale ipotesi^{10 11}. Anche per questo, non vi sono precauzioni di utilizzo nel RCP, né altre Istituzioni internazionali hanno fornito raccomandazioni analoghe. Ipotizzare un possibile rischio in presenza di tali patologie può quindi esporre proprio le persone più fragili alla possibilità di non essere vaccinate.

Infine, affrontiamo la questione della vaccinazione di chi ha già avuto la malattia. Vaccinare chi ha già contratto l'infezione non comporta alcun rischio, tuttavia la vaccinazione di chi ha avuto un'infezione confermata in laboratorio da nuovo virus dell'influenza A(H1N1)v è già immune e quindi la vaccinazione è inutile. Per chi invece dovesse avere avuto una sindrome influenzale nel periodo di picco dell'influenza pandemica (26 ottobre al 29 novembre del 2009)¹, ma non ha una conferma di laboratorio, la vaccinazione può comunque essere utile ed è importante raccomandarla soprattutto in presenza di condizioni di rischio¹².

La comunicazione rappresenta un fattore cruciale nell'abito vaccinale, in situazioni di potenziale emergenza, quale quella pandemica, è quindi ancora più cruciale curare in ogni dettaglio le raccomandazioni emanate, e le modalità con cui queste vengono diffuse.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Centro nazionale di epidemiologia, sorveglianza e promozione della salute - Istituto superiore di sanità. Flu-news. Aggiornamento epidemiologico settimanale numero 7; 7-13 dicembre 2009, 50ª settimana. Disponibile all'indirizzo: http://www.epicentro.iss.it/focus/h1n1/pdf/flunews/FluNews_7.pdf
- 2 Blank PR, Schwenkgenks M, Szucs TD. *Disparities in influenza vaccination coverage rates by target group in five european countries: trends over seven consecutive seasons*. Infection 2009;37:390-400.
- 3 CDC. *Influenza vaccination coverage among children and adults, United States, 2008-09 Influenza Season*. Morbidity & Mortality Weekly Report 2009;58:1091-5.
- 4 Ciofi Degli Atti ML, Rota MC, Bella A, Salmasso S; ICONA Study Group. *Do changes in policy affect vaccine coverage levels? Results of a national study to evaluate childhood vaccination coverage and reasons for missed vaccination in Italy*. Vaccine 2004;22:4351-7.
- 5 Smith PJ, Kennedy AM, Wooten K, Gust DA, Pickering LK. *Association between health care providers' influence on parents who have concerns about vaccine safety and vaccination coverage*. Pediatrics 2006;118:e1287-92.
- 6 Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. *Misure urgenti in materia di protezione dal virus A(H1N1)*. 30 settembre 2009. G.U. Serie Generale n. 234 del 8 ottobre 2009.
- 7 Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. *Vaccinazione contro l'influenza pandemica da virus AH1N1v: aggiornamento*

indicazioni schedala vaccinale e modalità di somministrazione e indicazioni in caso di patologie autoimmuni. 6 novembre 2009, Prot 0050382_P_06/11/2009

- ⁸ Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. *Intervallo temporale fra la somministrazione del vaccino per l'influenza A(H1N1)v e altri vaccini; influenza A(H1N1)v e soggetti immunodepressi*. 1 dicembre 2009, Prot 0054412_P_01/12/2009
- ⁹ American Academy of Pediatrics. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th Edition.

¹⁰ Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K, et al. *Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis*. N Eng J Med 2001;344:327-32.

¹¹ Karvonen M, Cepaitis Z, Tuomilehto J. Association between type 1 diabetes and *Haemophilus influenzae* type b vaccination: birth cohort study. BMJ 1999;318:1169-72.

¹² Centers for Disease Control and Prevention. H1N1 Clinicians Questions and Answers. Disponibile all'indirizzo: http://www.cdc.gov/h1n1flu/vaccination/clinicians_qa.htm

Dichiarazione di conflitto d'interessi della Commissione Vaccini SIAIP

	Ciofi degli Atti	Azzari	Bartolozzi	Esposito	Fara	Giovanetti	Lo Giudice
Azioni o stock options	-	-	-	-	-	-	-
Consulenze	-	GSK SPMSD	WYE	-	SPMSD	-	-
Compenso ricevuto per la redazione del presente materiale	-	-	-	-	-	-	-
Fondi di ricerca	-	-	-	NOVARTIS GSK WYE CRUCELL	-	-	-
Compenso ricevuto per relazioni scientifiche o formazione	-	SPMSD	GSK WYE SPMSD	SPMSD WYE	SPMSD	SPMSD	SPMSD
Supporto spese congressi	NOVARTIS SPMSD	WYE	WYE	CRUCELL WYE	-	WYE	SPMSD

CHI: Chiron; GSK: GlaxoSmithKline; SPMSD: Sanofi Pasteur MSD; WYE: Wyeth



Annarosa Soresina

*Clinica Pediatrica,
Università di Brescia,
Ospedale dei Bambini,
Spedali Civili di Brescia*

soresina@med.unibs.it

La terapia delle immunodeficienze primitive

PIÙ IN DETTAGLIO

INTRODUZIONE

Le immunodeficienze primitive (IDP) comprendono un insieme eterogeneo di malattie geneticamente determinate e congenite che possono colpire ogni distretto del sistema immunitario: ad oggi sono state identificate più di 150 forme di IDP¹. La condizione di immunodeficienza si manifesta abitualmente con una abnorme suscettibilità alle infezioni, che si associa frequentemente a manifestazioni di tipo allergico, autoimmune o linfoproliferativo^{1,2}.

La migliore conoscenza della fisiopatologia molecolare di molte di queste malattie, la disponibilità di nuove molecole nella terapia medica, il trapianto di cellule staminali emopoietiche e la condivisione di percorsi diagnostico-terapeutici a livello nazionale ed internazionale hanno portato ad un "drammatico" miglioramento nell'aspettativa e nella qualità di vita per i pazienti con IDP.

L'obiettivo di questo articolo è riassumere in modo schematico le strategie terapeutiche ad oggi disponibili, soffermandosi solo sulle acquisizioni più recenti che hanno arricchito l'"armamentario" a nostra disposizione da molti anni e ben conosciuto.

Per poter discutere delle terapie è necessario prima ricordare quali sono le principali IDP e quali sono le problematiche cliniche che devono essere prevenute, controllate e, se possibile, risolte con la definitiva guarigione.

CLASSIFICAZIONE DELLE IDP

Il funzionamento del sistema immunitario è garantito da molteplici meccanismi interattivi che consentono all'organismo di mantenere la propria identità e integrità rispetto all'ambiente e che possono essere raggruppati in 4 sistemi principali: 1) il sistema dei B linfociti che garantisce la risposta anticorpale; 2) il sistema dei T linfociti che media la risposta immunitaria "cellulo-mediata", 3) la cascata enzimatica del complemento; 4) il sistema dei fagociti (polimorfonucleati e macrofagi) che provvede alla eliminazione del microrganismo^{2,3}.

Risulta logico quindi classificare le immunodeficienze primitive a seconda del sistema maggiormente colpito, anche se più sistemi possono essere coinvolti in un'unica immunodeficienza:

1) i difetti dei B linfociti sono responsabili delle immunodeficienze anticorpali (Tab. I); poiché gli anticorpi servono principalmente per difenderci dai germi "extracellulari", come tipicamente i piogeni, queste immunodeficienze sono caratterizzate da aumentata su-

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse rispetto all'argomento trattato nell'articolo.

TAB. I.

Classificazione delle Immunodeficienze anticorpali (da: *International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, 2009³, mod.*).

Immunodeficienza	Ereditarietà	Frequenza
Agammaglobulinemia X-recessiva (XLA)	XR	Rara
Agammaglobulinemia autosomica-recessiva	AR	Molto rara
Immunodeficienza comune variabile (CVID)	Variabile	Relativamente comune
Immunodeficienza con Iper IgM	XR, AR	Rara
Deficit selettivo di IgA	Variabile	Molto comune
Ipagammaglobulinemia transitoria dell'infanzia	Variabile	Comune
Deficit di sottoclassi IgG	Sconosciuta	Relativamente comune
Delezione dei geni per le catene pesanti	AR	Relativamente comune
Deficit di catene leggere k	AR	Estremamente rara

AR: autosomica-recessiva; XR: X-recessiva

TAB. II.

Classificazione delle Immunodeficienze combinate (da: *International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, 2009³, mod.*).

Immunodeficienza	Ereditarietà	Frequenza
SCID T- B + Deficit di: γ chain JAK 3, IL7R α , CD45	XR AR	Rara Molto rara
SCID T- B - Deficit di RAG1/ 2 Deficit di Adenosin Deaminasi (ADA) Disgenesia reticolare Deficit di Artemis	AR AR AR AR	Rara Molto rara Estremamente rara Molto rara
Sindrome di Omenn	AR	Rara
Immunodeficienza con Iper IgM X-linked	XR	Rara
Immunodeficienza con Iper IgM da deficit di CD40	AR	Estremamente rara
Difetto di Cernunos	AR	Molto rara
Deficit di PNP	AR	Molto rara
Deficit di HLA di classe II	AR	Rara
Deficit di espressione del CD3	AR	Estremamente rara
Deficit di HLA classe I	AR	Molto rara
Deficit di ZAP70	AR	Molto rara
Deficit di STAT5	AR	Estremamente rara
Deficit di DOCK8	AR	Molto rara

AR: autosomica-recessiva; XR: X-recessiva

sceetibilità alle infezioni causate dai microrganismi extracellulari;

- 2) i difetti dei T linfociti comportano una diminuita capacità di difendersi dai germi "intracellulari" come tipicamente i virus, i miceti, i protozoi ed alcuni schizomiceti (tipicamente, i micobatteri tubercolari). Ma anche la produzione degli anticorpi da parte dei B linfociti necessita dell'aiuto dei T linfociti; i difetti dei T linfociti si accompagnano quindi di regola a difetti anticorpali con aumentata suscettibilità alle infezioni sia agli agenti intracellulari che extracellulari;

lari: queste immunodeficienze prendono il nome di "combinata" e, se il difetto è molto grave, di "immunodeficienza combinata grave" (o SCID: dall'inglese *Severe Combined Immunodeficiency Disease*) (Tab. II);

- 3) le immunodeficienze da difetti del complemento, peraltro estremamente rare;
- 4) le immunodeficienze da difetti dei fagociti, come la Malattia Granulomatosa Cronica (CGD) con frequenti e gravi infezioni batteriche e fungine (Tab. III);
- 5) le immunodeficienze associate a sindromi sono malattie in cui, oltre al sistema immu-

TAB. III.

Classificazione delle immunodeficienze caratterizzate da difetti dei fagociti (da: *International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, 2009³, mod.*).

Immunodeficienza	Ereditarietà	Frequenza
Neutropenia congenita severa	AD	Rara
Sindrome di Kostman	AR	Rara
Neutropenia ciclica	AD	Molto Rara
Sindrome di Shwachman-Diamond	AR	Rara
Neutropenia X-linked	XR	Estremamente Rara
LAD tipo 1, 2, 3	AR	Molto Rara
Chediak Higashi	AR	Rara
Deficit granuli specifici	AR	Estremamente Rara
Malattia Granulomatosa cronica (CGD)	XR, AR	Relativamente Comune
WHIM	AD	Molto Rara

AD: autosomica dominante; AR: autosomico-recessiva, XR: X- recessiva

TAB. IV.

Classificazione delle Immunodeficienze associate a sindromi (da: *International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, 2009³, mod.*).

Immunodeficienza	Ereditarietà	Frequenza
Sindrome di Wiskott Aldrich (WAS)	XR	Rara
Atassia-Teleangectasia (AT)	AR	Relativamente Comune
Sindrome da Iper IgE • Deficit di STAT3 • TIK2; • DOCK8	AD AR AR	Rara Estremamente Rara Molto Rara
Sindrome da Delezione 22	de novo defect /AD	Comune
Sindrome di Nijmegen	AR	Molto Rara
Sindrome di Bloom	AR	Rara
Candidiasi mucocutanea cronica	AR, AD	Molto Rara
Sindrome di Griscelli	AR	Rara
Sindrome veno-occlusiva	AR	Estremamente Rara

AR: autosomica-recessiva; XR: X-recessiva; AD: autosomico-dominante

nitario, sono coinvolti anche altri organi ed apparati (Tab. IV);

6) le immunodeficienze caratterizzate da immunodisregolazione (Tab. V).

Come riportato nelle Tabelle, la quasi totalità delle Immunodeficienze primitive è di origine genetica: la mutazione può essere sporadica oppure ereditaria (casi familiari) con modalità autosomica dominante, autosomica recessiva o X-recessiva. Alcune malattie, come SCID e CGD, possono essere ereditate con differenti modalità di trasmissione, a seconda del gene la cui espressione fenotipica è alterata. La *frequenza* varia enormemente: si va da malattie molto diffuse come il deficit selettivo di IgA (1:500 a 1:700 nella popolazione generale) a forme rare come la XLA (1:100.000), il CGD (1:250.000) o le SCID (1:50.000)²³.

Dal punto di vista clinico, si tratta di malattie

caratterizzate da abnorme suscettibilità alle infezioni che possono presentarsi con manifestazioni gravi e recidivanti nei primi mesi o anni di vita, oppure in età successive con infezioni di minore gravità. Ed è importante sottolineare che a dispetto dell'ampia eterogeneità genetica esistono elementi clinici comuni tra le diverse forme che appartengono al medesimo gruppo di immunodeficienze primitive. La sede di infezione e il germe patogeno in causa costituiscono infatti elementi molto utili al fine di sospettare una specifica forma di immunodeficienza primitiva, come sintetizzato nella Tabella VI.

Di estrema importanza è la diagnosi precoce in quanto tutte le Immunodeficienze primitive possono essere curate e molte possono guarire: quanto più presto viene intrapresa la terapia, tanto maggiore è la possibilità di

TAB. V.

Classificazione delle Immunodeficienze caratterizzate da immunodisregolazione (da: *International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, 2009*³, mod.).

Immunodeficienza	Ereditarietà	Frequenza
Chediak Higashi	AR	Rara
Sindrome di Griscelli	AR	Rara
Linfoemofagocitosi familiare	AR	Rara
Sindrome linfoproliferativa XLP1, difetto di SH2D1A XLP2, difetto di XIAP	XR XR	Rara Molto Rara
Sindrome di ALPS	AD/AR	Rara
Sindrome di APECED	AR	Rara
Sindrome di IPEX	XR	Rara

AR: autosomica-recessiva; XR: X-recessiva; AD: autosomica-dominante

TAB. VI.

Elementi clinici suggestivi di immunodeficienza primitiva.

Immunodeficienza	Caratteristiche cliniche
Difetti anticorpali	Infezioni batteriche polittipiche dopo i 6 mesi di vita
Immunodeficienze combinate	Infezioni severe batteriche, virali, fungine e da opportunisti dai primi mesi di vita, diarrea cronica, arresto di crescita, rash cutaneo, alopecia
Difetti dei fagociti e neutropenia	Infezioni cutanee, polmonari e linfonodali da batteri o funghi
Difetti del complemento	Meningiti batteriche (deficit fattori tardivi); malattie autoimmuni (deficit fattori precoci); angioedema ereditario (deficit di C1 INH)
Sindrome da Iper IgE	Infezioni polmonari e cutanee stafilococciche, lineamenti grossolani, ritardo caduta denti decidui
Sindrome di Wiskott- Aldrich	Piastrinopenia, eczema, infezioni ricorrenti, autoimmunità

evitare che le infezioni provochino danni irreparabili a carico di organi ed apparati.

APPROCCIO TERAPEUTICO

Come è facile comprendere e come ormai largamente acquisito sia a livello scientifico che a livello istituzionale, proprio in quanto malattie rare, le Immunodeficienze primitive richiedono la condivisione di esperienze per garantire a tutti i pazienti, anche quelli seguiti da Centri periferici che curano pochi pazienti, i migliori schemi di diagnosi e terapia di cui disponiamo evitando loro continui spostamenti. È questo l'obiettivo principale della rete IPINet (*Italian Network for Primary Immunodeficiencies*), realizzata nell'ambito dell'Associazione Italiana di Ematologia ed Oncologia Pediatrica (AIEOP) e grazie al supporto dell'Associazione dei pazienti e delle famiglie con Immunodeficienze Primitive (AIP). Tale network ha consentito l'adozione di protocolli comuni di diagnosi e terapia, ottenendo importanti risultati nel miglioramento della qualità dell'assistenza ai bambini e adulti con IDP. Tali protocolli sono consultabili in una pagina

web specifica, cercando semplicemente in rete "IPINet".

L'obiettivo della terapia è ovviamente la guarigione, che oggi è possibile per numerose IDP. In quelle per le quali ad oggi non è perseguibile tale obiettivo, il trattamento si basa essenzialmente sulla terapia e prevenzione dei problemi infettivi e delle complicanze a lungo termine^{1,2}.

I cardini del trattamento nelle IDP sono schematicamente riportati in Tabella VII e poi discussi singolarmente nei paragrafi che seguono.

Immunoglobuline

Il trattamento sostitutivo con immunoglobuline costituisce la terapia cardine "salvavita" delle IDP con difetto anticorpale. Da quando sono disponibili le immunoglobuline la prognosi di queste patologie è drasticamente cambiata: è aumentata la sopravvivenza ed è ridotta la morbilità dei soggetti con IDP con una significativa riduzione delle infezioni sistemiche gravi, come sepsi ed encefaliti⁴⁻⁶. Oltre all'uso nelle IDP la terapia sostitutiva con im-

TAB. VII.

Approcci terapeutici principali nelle Immunodeficienze primitive.

Immunodeficienza	Strategia terapeutica
Difetti anticorpali: • Agammaglobulinemia • Immunodeficienza Comune Variabile • Immunodeficienza con Iper IgM • Ipogammaglobulinemia in AT, Sindrome da Delezione ²²	Terapia sostitutiva con Immunoglobuline, per via endovenosa e sottocutanea
Immunodeficienze combinate Sindrome di Wiskott-aldrich	Terapia sostitutiva con Immunoglobuline; terapia e profilassi di infezioni batteriche, virali, fungine, da germi opportunisti; Trapianto di cellule staminali emopoietiche; Terapia genica
Difetti dei fagociti e neutropenia (in particolare Malattia granulomatosa cronica)	Profilassi antibatterica e antifungina Trapianto di cellule staminali emopoietiche
Sindrome da Iper IgE	Profilassi antibatterica e antifungina
Candidiasi mucocutanea cronica	Profilassi antifungina

munoglobuline è indicata in alcune condizioni con difetto anticorpale secondario, come i tumori con difetto anticorpale, il trapianto di midollo osseo ed il trapianto d'organo, nei bambini con infezione da HIV e nei neonati prematuri⁴. Infatti, in uno studio retrospettivo di 31 pazienti con Agammaglobulinemia è stato dimostrato un crollo dell'incidenza delle infezioni gravi sistemiche durante terapia sostitutiva con Immunoglobuline rispetto al periodo precedente alla diagnosi e quindi alla terapia con immunoglobuline⁵. Lo stesso risultato è stato ottenuto in un più recente lavoro retrospettivo del nostro Network italiano per le Immunodeficienze su 73 pazienti con diagnosi certa di XLA: la incidenza di sepsi e meningite è significativamente crollata durante la terapia sostitutiva⁶. Infine, fondamentale è sottolineare che per questi soggetti non esiste alcuna terapia alternativa ed attualmente le immunoglobuline normali sono inserite tra i farmaci essenziali per i soggetti con Immunodeficienza primitiva⁷.

Dagli studi disponibili sono considerati protettivi nel prevenire le infezioni gravi i livelli di IgG sieriche pre-infusione superiori a 500 mg/dl. Tali livelli possono essere raggiunti e mantenuti utilizzando mediamente un dosaggio di 400 mg/kg ogni 21-28 giorni di immunoglobuline per via endovenosa (IVIG). Per un'ottimale assistenza dei pazienti che necessitano di terapia con immunoglobuline è fondamentale conoscere i più corretti schemi terapeutici⁸⁻¹⁰. Da pochi anni, inoltre, la terapia sostitutiva con immunoglobuline può essere

effettuata oltre che con preparati per via endovenosa anche con preparati per via sottocutanea (IGSC) al dosaggio di 100-150 mg/kg/settimana¹¹. È dimostrato ormai che i livelli minimi delle IgG sono stabili in entrambi i regimi e che l'efficacia protettiva è sovrapponibile. Riguardo alla tollerabilità, in letteratura numerosi sono i lavori con diversa incidenza e gravità di eventi avversi a seconda delle casistiche studiate, della metodologia dello studio e della numerosità del campione. Mediamente gli eventi avversi sistemici sono l'1% con i preparati SC vs. 4% con i preparati IV. Le reazioni locali ovviamente sono frequenti nella somministrazione sottocutanea, ma transitori. Abbiamo quindi a disposizione due diverse opzioni terapeutiche: le IVIG che possono essere somministrate solo in ambiente ospedaliero e le IGSC che possono essere somministrate sia in ospedale che a domicilio. Facilmente intuibili sono i vantaggi della terapia domiciliare in termini di risparmio di tempo, di autonomia e quindi di qualità di vita. Tuttavia, nella scelta dei pazienti idonei a ricevere le immunoglobuline per via sottocutanea, vanno considerati alcuni fondamentali parametri, quali: la tollerabilità nei confronti del preparato somministrato, le ottimali condizioni cliniche del paziente, la compliance del paziente e della famiglia oltre che l'affidabilità e la capacità del paziente / famiglia a gestire la terapia a domicilio. Proprio per questo è previsto per i pazienti che scelgono la via di somministrazione sottocutanea un periodo di "addestramento" da parte del personale

sanitario qualificato, della durata mediamente di 4-8 settimane, oltre che il coinvolgimento del pediatra/medico di famiglia.

Citochine e fattori di crescita

A partire dagli anni '70, con la scoperta dell'interleuchina 2, sono state identificate numerose citochine immunologicamente attive e dalla fine degli anni '80 sono stati intrapresi trial clinici di utilizzo terapeutico delle citochine.

Delle sei citochine attualmente approvate dall'*US Food and Drug Administration* (FDA), cinque sono state utilizzate nella terapia di soggetti con IDP. In alcuni casi, l'efficacia è stata ben dimostrata, mentre in altri casi gli effetti terapeutici sono risultati marginali. Ad oggi, l'uso di due citochine è autorizzato dall'FDA nelle IDP: il G-CSF nella neutropenia severa e l'Interferon γ (IFN- γ) nella malattia granulomatosa cronica (CGD).

I migliori risultati sono stati ottenuti con l'impiego di fattori di crescita emopoietica, come il *Granulocyte colony stimulatoin factor* (G-CSF) nella Neutropenia Severa¹².

Numerosi studi hanno confermato l'efficacia di G-CSF nella Neutropenia severa congenita. Sono stati condotti anche trials con l'utilizzo di G-CSF nella condizione di neutropenia ciclica, ottenendo un netto incremento di neutrofili e la riduzione di problemi infettivi, e nelle forme di netropenia associate ad altre IPD, come l'Immunodeficienza da Iper IgM e l'Agammaglobulinemia X-recessiva.

Oggi, sono disponibili in commercio diversi prodotti, con diverse caratteristiche chimiche e diversa emivita: si rimanda a testi specialistici per maggiori informazioni per quanto

riguarda le indicazioni, i dosaggi e i possibili effetti collaterali.

Per quanto riguarda l'IFN- γ , tale citochina è stata utilizzata nella Sindrome da Iper IgE e nel CGD. Nella Sindrome da Iper IgE pochi sono i dati disponibili¹² ed il suo utilizzo va riservato in casi particolarmente selezionati. Invece, l'IFN- γ ha ricevuto l'autorizzazione dell'FDA nella profilassi antinfettiva del CGD. Diversi sono gli studi condotti per dimostrarne l'efficacia nella profilassi delle infezioni, con risultati discordanti^{12,13}. In attesa di risultati definitivi l'utilizzo di IFN- γ costituisce un'opzione terapeutica da associare alle terapie antinfettive necessarie nella gestione delle gravi infezioni che possono colpire i pazienti con CGD.

Trapianto di cellule staminali emopoietiche

Il Trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE) costituisce attualmente l'unica terapia "curativa" e definitiva per numerose delle forme di IDP.

Infatti, il TCSE grazie ai continui miglioramenti sia nella qualità delle fonti di CSE che nelle strategie di condizionamento ha permesso di ottenere risultati molto buoni e di portare a guarigione la maggior parte dei pazienti con Immunodeficienze combinate gravi, Sindrome di Wiskott-Aldrich ed alcune forme di difetti gravi della funzione fagocitica^{14,15}.

Nella Tabella VIII sono schematizzate le IDP, divise per principale difetto immunologico, per le quali è posta attualmente l'indicazione al TCSE.

Per ciascuna categoria di IDP sono stati sperimentati e sono in corso valutazioni sulla efficacia del TCSE, comparando i diversi regimi di condizionamento, le fonti di TCSE, le

TAB. VIII.

IDP con indicazione al TCSE (da Dvorak et al., 2008¹⁴; Griffith et al., 2009¹⁵, mod.).

Difetto Immunologico	Patologia
Difetto totale di B e T linfociti	SCID
Difetto parziale di B e T linfociti	WAS Immunodeficienza con Iper IgM da difetto di CD40L (HIGM1) IPEX
Difetto di T linfociti con predisposizione ad emofagocitosi	Emofagocitosi familiare Sindrome di Chediak-Higashi Sindrome di Griscelli tipo 2 XLP
Difetto completo o parziale di granulociti	Neutropenia severa congenita LAD CGD

complicanze a lungo termine e non ultimo la qualità di vita post-TCSE. Numerosi sono i lavori disponibili in letteratura da parte di singoli Centri, ma sempre di più sono i risultati raccolti in studi multicentrici internazionali, che ovviamente permetteranno in tempi relativamente brevi di migliorare ulteriormente le strategie nel TCSE ^{15 16}.

Terapia genica

Nel 1990 il primo tentativo di terapia genica fu realizzato da parte di Michael Blaese e collaboratori su una bimba di 4 anni con SCID negli Stati Uniti. Ad oggi molti sono i progressi raggiunti e la terapia genica, cioè la possibilità di curare la patologia di base attraverso la somministrazione di cellule staminali autologhe contenenti una copia sana del gene alterato, rappresenta una nuova strategia terapeutica promettente. Buoni risultati sono già stati ottenuti nella forma di SCID con deficit di ADA. La terapia genica è stata sperimentata anche nella forma di SCID-X1 e nella Malattia granulomatosa cronica ¹⁷, ma la sicurezza di questo approccio è stata messa in discussione dallo sviluppo di proliferazione leucemica in 5 pazienti affetti da X SCID e di espansione clonale in 2 pazienti affetti da CGD ¹⁸. Numerosi studi preclinici sono stati condotti anche per un'altra forma di IDP, la Sindrome di Wiskott-Aldrich e molto recentemente è stato avviato il primo trial clinico di terapia genica nella WAS in Germania: i risultati preliminari dei primi due pazienti WAS trattati con terapia genica sembrano promettenti ¹⁹. Sulla base di queste "premesse" si stanno avviando nuovi trials clinici.

La profilassi e terapia delle infezioni

Altro cardine della terapia nelle IDP è la prevenzione delle infezioni: si va dalla sterilizzazione dell'ambiente (flusso laminare sterile) per i bambini con SCID in attesa di trapianto, all'uso di misure di profilassi ambientale e di schemi di antibiotico-profilassi e profilassi antifungina continuativa in patologie come il CGD, la Sindrome da Iper IgE e la Candidiasi mucocutanea cronica ^{1 2}. Non meno importanti sono le vaccinazioni, cioè la profilassi attiva contro le infezioni.

VACCINAZIONI

La somministrazione di vaccini costituiti da patogeni uccisi o inattivati o da singole proteine non è controindicato in nessun deficit

immunitario: questi vaccini possono risultare inefficaci, ma non dannosi ^{2 3}.

Invece, la somministrazione di vaccini con microrganismi vivi attenuati (vaccino anti Morbillo-parotite-rosolia, BCG, antivaricella) è controindicata nei bambini con difetto umorale severo, con deficit dei T linfociti e nelle ID combinate, ma non nei bambini con deficit dell'immunità aspecifica, come il CGD e i deficit del complemento ².

I vaccini anti-influenzali, preparati con virus inattivati o a subunità, così come i vaccini recentemente sviluppati contro il papillomavirus (HPV), vaccini a subunità, non sono controindicati nei soggetti con IDP: naturalmente a seconda del grado di immunocompromissione, la risposta della vaccinazione potrà essere ridotta rispetto a quella che si ottiene nei soggetti immunocompetenti ²⁰.

Un'altra importante conquista nel campo della profilassi attiva è rappresentata dallo sviluppo di vaccini anti-pneumococco, antimeningococco e anti-H. influenzae, in particolare dei vaccini coniugati che sono consigliati anche nei soggetti con IDP ^{2 21}.

TERAPIA E PROFILASSI ANTI-INFETTIVA

Come precedentemente descritto, l'abnorme suscettibilità alle infezioni costituisce la principale caratteristica clinica della maggior parte delle IDP e per molte di esse ancora oggi, non essendo possibile la guarigione, il controllo e la prevenzione delle infezioni costituisce la miglior strategia terapeutica disponibile.

La diffusione nell'ambito di network nazionali ed internazionali di raccomandazioni e linee guida con la indicazione di precisi schemi di profilassi antibiotica, antifungina, antivirale o antiparassitaria, insieme allo sviluppo e alla disponibilità di molecole sempre più efficaci e con minori effetti collaterali hanno permesso di ottenere un significativo miglioramento della prognosi quoad vitam e quoad valitudinem. Ad esempio, nel CGD fondamentale è stato lo sviluppo di nuove formulazioni di vecchi farmaci come le nuove formulazioni lipidiche dell'amfotericina B, o di nuove molecole di una vecchia classe come la famiglia degli azoli o ancora di nuove classi di farmaci con nuovi targets come le echinocandine ²².

Accanto a tutto questo, poiché ogni Immunodeficienza può avere complicanze diverse, come la broncopneumopatia cronica o la si-

nusopatia, è necessario associare alla terapia di fondo ulteriori strategie, ad es. la fisioterapia respiratoria, così da offrire ad ogni paziente il trattamento più efficace e completo.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Weyland CM. *Clinical Immunology: principles and practice*. 3^a edizione. Philadelphia, USA: Mosby Elsevier 2008.
- 2 Ugazio AG, Duse M, Notarangelo LD, Plebani A, Porta F. *Il bambino immunodepresso: perché lo è e come va difeso*. 2^a edizione. Milano: CEA 1995.
- 3 International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies. *Primary immunodeficiencies: 2009 update*. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1161-78.
- 4 *Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117: s525-s553.
- 5 Quartier P, Debré M, De Blic J, de Sauverzac R, Sayegh N, Jabado N, et al. *Early and prolonged intravenous immunoglobulin replacement therapy in childhood agammaglobulinemia: a retrospective survey of 31 patients*. *J Pediatr* 1999;134:589-96.
- 6 Plebani A, Soresina A, Rondelli R, Amato GM, Azari C, Cardinale F, et al. *A clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia: an Italian multicenter study*. *Clin Immunol* 2002;104:221-30.
- 7 WHO Model List of Essential Medicines, March 2007 -<http://www.who.int/medicines/publications/EML15.pdf>
- 8 AIEOP Comitato Strategico e di Studio Immunodeficienze. Agammaglobulinemia X-recessiva: protocollo diagnostico e terapeutico. (AIEOP, 1999) (https://www.aieop.org/stdoc/prot/racc_xla_2004.doc).
- 9 AIEOP Comitato Strategico e di Studio Immunodeficienze. Immunodeficienza Comune Variabile: raccomandazioni per la diagnosi e la terapia (AIEOP, 2001) (https://www.aieop.org/stdoc/prot/racc_cvid_2004.doc).
- 10 AIEOP Comitato Strategico e di Studio Immunodeficienze. Sindrome di Wiskott-Aldrich e Piastripenia X-recessiva: raccomandazioni per la diagnosi e la terapia (AIEOP, 2004) (https://www.aieop.org/stdoc/prot/racc_was_2004.doc).
- 11 Gardulf A, Nicolay U, Math D, Asensio O, Bernatowska E, Bock A, et al. *Children and adults with primary antibody deficiencies gain quality of life by subcutaneous Ig self-infusions at home*. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:936-42.
- 12 Ghanta SR, Orange JS. *Use of cytokine therapy in primary immunodeficiency*. *Clin Rev Allergy Immunol*, on line 16 May 2009.
- 13 Martire B, Rondelli R, Soresina A, Pignata C, Brocchetti T, Finocchi A, et al. *Clinical features, long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with chronic granulomatous disease: an Italian multicenter study*. *Clin Immunol* 2008;126:155-64.
- 14 Dovorak CC, Cowan MJ. *Hematopoietic stem cell transplantation for primary immunodeficiency disease*. *Bone Marrow Transplantation* 2008;41:119-26.
- 15 Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, Puck JM, Buckley RH, Candotti F et al. *Improving cellular therapy for primary immune deficiency diseases: recognition, diagnosis and management*. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1152-60.
- 16 Filipovich AH. *Hematopoietic cell transplantation for correction of primary immunodeficiencies*. *Bone Marrow Transplantation* 2008;42:S49-S52.
- 17 Kohn DB. *Gene therapy for childhood immunological diseases*. *Bone Marrow transplantation* 2008;41:199-205.
- 18 Ott MG, Schmidt M, Schwarzwaelder K, Strin S, Siler U, Koehl U, et al. *Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EVII, PRDM16 or SETBP1*. *Nat Med* 2006;12:401-9.
- 19 Boztug K, Klein C, Avedillo-Diez I, Dewey R, Schwarzer A, Diestelhorst J, et al. *Hematopoietic stem cell gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome*. XIIIth Meeting of the European Society for Immunodeficiencies, October 2008, s-Hertogenbosch, The Netherlands.
- 20 La Commissione Vaccini della SIAIP. *Papillomavirus (HPV)*. RIAP 2007;21(Suppl. 2):1-24.
- 21 Bartolozzi G, Tozzi AE, Chiamenti G. *Manuale delle vaccinazioni*. Roma: Editore Cuzzolin 2006.
- 22 AIEOP Comitato Strategico e di Studio Immunodeficienze. Malattia granulomatosa cronica: raccomandazioni per la diagnosi e la terapia (AIEOP, 2007) (https://www.aieop.org/stdoc/prot/racc_cgd_aggiornamento2007.doc)



Francesca Menniti-Ippolito
Roberto Da Cas

Centro Nazionale di
Epidemiologia, Istituto
Superiore di Sanità, Roma

roberto.dacas@iss.it

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

Reazioni allergiche a prodotti a base di propoli

INTRODUZIONE

A livello di opinione pubblica e, talvolta, anche tra gli operatori del settore, è diffusa l'opinione che la medicina che utilizza prodotti "naturali" sia sostanzialmente innocua in quanto, appunto, "naturale", e, pertanto, i prodotti vengono abitualmente utilizzati come forma di automedicazione, spesso senza informare il medico curante. Questo aumenta i rischi di possibili problemi dovuti a interazioni con farmaci di sintesi, e di possibili effetti collaterali (reazioni allergiche, problemi gastrointestinali ed epatici, ecc.). In questo ambito, sono molto utilizzati in età pediatrica i prodotti a base di propoli.

Propoli è il nome generico di una resina naturale che le api raccolgono dalle gemme e dalla corteccia delle piante. È una sostanza di origine vegetale anche se le api la elaborano con l'aggiunta di cera, polline ed enzimi prodotti dalle api stesse.

Il propoli è usato per scopi diversi (dermatiti, laringiti, ulcere della bocca)¹, proprio per il suo ampio spettro di presunta attività, che include un'azione antivirale, antifungina, antibatterica (batteri Gram-positivi e negativi), anti-infiammatoria, antiossidante^{2,3}. La composizione chimica del propoli varia a seconda della regione geografica, ed è molto complessa, infatti, sono stati individuati più di 300 componenti. La composizione generale è per il 50% di resina e balsamo vegetale, per il 30% di cera, per il 10% di oli essenziali, per il 5% di polline e per il 5% di residui organici. In Europa, è stata riportata la presenza di polifenoli, cumarine, aminoacidi, steroidi e composti inorganici. Le attività biologiche sono principalmente attribuibili a flavonoidi (rutina, quercitina, galangina) e ad acidi fenolici con i loro esteri (con l'estere dell'acido caffeico, o CAPE, come componente principale)^{2,4}. Il propoli sembra relativamente sicuro⁵, tuttavia ha una potente attività di sensibilizzazione ed è una causa nota di dermatiti da contatto allergiche occupazionali negli allevatori di api⁶. Per questa ragione è controindicato in caso di predisposizione allergica, in particolare ai polline. L'azione allergica sembra essere dovuta ai derivati degli acidi caffeici⁷.

I prodotti che contengono propoli sono spesso composti da un insieme di sostanze, che possono contribuire ad eventi avversi. In particolare, gli oli essenziali contengono livelli elevati di principi attivi. Inoltre, le formulazioni spray, spesso utilizzate, sono particolarmente pericolose quando si inalano sostanze allergeniche.

In Italia i prodotti derivati dalle api (polline, pappa reale o propoli) sono venduti come integratori alimentari, senza nessuna avvertenza in etichetta sulle possibili reazioni avverse, anche se è ben noto che soggetti asmatici o con atopia possono avere un incremento di rischio di sviluppare reazioni avverse in seguito all'uso di questi prodotti⁸⁻¹⁰.

TAB. 1.
Reazioni avverse a prodotti a base di propoli

Età (anni), sesso	Prodotto*	Componenti del prodotto oltre al propoli	Dose giornaliera (via di somministrazione); durata	Motivo per l'uso	Reazione avversa	Dechallenge +; rechallenge +	Ospedalizzazione o visita al PS / Terapia effettuata	Altri farmaci /condizioni
1, M	Galénico (10% propoli)	NR	Al bisogno (uso topico); 1-4 giorni	Cicatizzante per ferite e alleviare prurito in bimbo con dermatite atopica	Eczema atopico impetigizzato generalizzato	Sì; NR	Sì/Antibiotici (os) + corticosteroidi e antibiotici (uso topico)	Cedrus libani, Sulphur 30 CH, and dropropizina/dermatite atopica
4, M	Apropos A®, Propoli EPID C®	Ginkgo, Helichrysum s.p., Ribes nigrum, Menta, Tea Tree oil, Timo, Pompelmo, Rosa canina	2 fiale/die (aerosol) + 2 tavolette/die (orale); 4 giorni	Influenza	Asma acuto	Sì; NO	NO/ Corticosteroidi	NO/ atopia
5, F	Apropos A®, Propoli EPID C®	Ginkgo, Helichrysum s.p., Ribes nigrum, Menta, Tea Tree oil, Timo, Pompelmo, Rosa canina	2 fiale/die (aerosol) + 2 tavolette/die (orale); 4 giorni	Influenza	Asma acuto	Sì; NO	NO/ Corticosteroidi	NO/ atopia
5, F	Propoli spray		NR	Faringite	Eruzione cutanea sparsa pruriginosa modesto edema palpebrale bilaterale inferiore	Sì; NO	Sì/NR	Nessuna/nessuna
9, M	Apropos C®, Apropos Spray®		1 cucchiaino per 2/die (orale); NR	Raffreddore	Orticaria associata a edema persistente di labbra e guance	Sì; NO	NO	NO/sindrome familiare con basso statura e ritardo mentale
10, M	Gol-Natur Lenigola®	Acqua, fruttosio, succo di mela concentrato, povidone, glicina, sorbitolo, silice, aroma, cellulosa, sorbato di potassio, metil p-idrossibenzoato, acesulfame-K	2 spray orali/due volte al giorno; 2 giorni	Tonsille infiammate	Rash cutaneo	NO; NO	NO/ Antistaminici	NO/ familiarità per asma allergica
10, M	Propoli		NR (spray orale); 2 giorni	Tonsillite	Eritema	NO; NO	NO/ Antistaminici	NR/asma allergico

F = femmina; M = maschio; NR = non riportato; * = nome commerciale se disponibile

METODI

In Italia, come in tutti i Paesi industrializzati, è attivo un sistema nazionale di farmacovigilanza, coordinato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Il sistema raccoglie le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a farmaci e vaccini. Le segnalazioni possono essere effettuate da chiunque osservi o venga a conoscenza di una reazione avversa associata a un farmaco o vaccino.

Il sistema nazionale di farmacovigilanza non permette di raccogliere le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse a prodotti diversi dai farmaci. Tuttavia, la consapevolezza dei possibili rischi associati ai prodotti della "medicina naturale" ha portato alla implementazione di un sistema di sorveglianza delle reazioni avverse a questo tipo di prodotti¹¹. Il sistema raccoglie le segnalazioni spontanee associate a qualsiasi tipo di prodotto "naturale" (piante medicinali, integratori alimentari, prodotti omeopatici, minerali, prodotti derivati da animali, ecc.). Le reazioni avverse possono essere segnalate, tramite una scheda appositamente predisposta (scaricabile, tra gli altri, dal sito www.epicentro.iss.it), all'Istituto Superiore di Sanità.

RISULTATI

Nel periodo tra aprile 2002 e settembre 2009 sono pervenute al sistema 390 segnalazioni di sospette reazioni avverse a prodotti di origine naturale. Dall'analisi di tutte le segnalazioni è emerso un segnale associato a prodotti a base di propoli¹². In totale sono state riportate 22 reazioni avverse (5,6% del totale). Nel complesso, venti segnalazioni hanno riportato reazioni allergiche (con sintomi dermatologici o respiratori), due reazioni avevano interessato l'apparato digerente. Sette reazioni (32%) sono state osservate in bambini da 1 a 10 anni (Tab. I). Tra le 22 reazioni avverse alcune sono risultate gravi: sei pazienti sono stati ricoverati in ospedale o hanno fatto ricorso al Pronto Soccorso, in due di questi l'evento avverso ne ha messo in pericolo la vita. In sette pazienti (cinque dei quali erano bambini) era stata indicata una predisposizione allergica. Il propoli era stato usato in quasi tutti i casi per infezioni delle alte vie respiratorie o come preparazione per uso topico (pomata o collutorio orale) per curare lesioni cutanee, o afte buccali.

CONCLUSIONI

Uno dei limiti dei sistemi di sorveglianza delle sospette reazioni avverse è quello che le segnalazioni raccolte rappresentano una sottostima del-

l'effettivo numero di eventi indesiderati verificatesi nella popolazione. Inoltre, nel caso di prodotti in commercio come integratori alimentari, non si hanno a disposizione dati di vendita, e quindi non è possibile effettuare stime di incidenza.

Gli integratori alimentari, tra cui il propoli, non possono vantare proprietà terapeutiche, indicazioni e avvertenze d'uso. A maggior ragione, coloro che lo utilizzano e il personale sanitario che lo consiglia devono essere consapevoli dei rischi di reazioni allergiche dei prodotti derivati dalle api, in particolare nei bambini, e sarebbe auspicabile che potesse essere apposta un'avvertenza in tal senso sulle confezioni.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Capasso F, Gaginella TS, Grandolini G, et al. *Phytotherapy - a Quick Reference to Herbal Medicine*. New York: Springer Verlag 2003.
- 2 Coelho LG, Bastos EM, Resende CC, Paula e Silva CM, Sanches BS, de Castro FJ, et al. *Brazilian green propolis on Helicobacter pylori infection. A pilot clinical study*. *Helicobacter* 2007;12:572-4.
- 3 Jasprica I, Mornar A, Debeljak Z, Smolčić-Bubalo A, Medić-Sarić M, Mayer L, et al. *In vivo study of propolis supplementation effects on antioxidative status and red blood cells*. *J Ethnopharmacol* 2007;110:548-54.
- 4 Kwon YS, Park DH, Shin EJ, Kwon MS, Ko KH, Kim WK, et al. *Antioxidant propolis attenuates kainate-induced neurotoxicity via adenosine A1 receptor modulation in the rat*. *Neurosci Lett* 2004;355:231-5.
- 5 Burdock GA. *Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis)*. *Food Chem Toxicol* 1998;36:347-63.
- 6 Gulbahar O, Ozturk G, Erdem N, Kazandi AC, Kukuludag A. *Psoriasisiform contact dermatitis due to propolis in a beekeeper*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:509-11.
- 7 Hausen BM. *Evaluation of the main contact allergens in propolis (1995 to 2005)*. *Dermatitis* 2005;16:127-9.
- 8 Greenberg P, Flais M. *Bee pollen-induced anaphylactic reaction in an unknowingly sensitised subjects*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:239-42.
- 9 Thien FCK, Leung R, Baldo BA, Weiner JA, Plomley R, Czarny D. *Asthma and anaphylaxis induced by royal jelly*. *Clin Exp Allergy* 1996;26:216-22.
- 10 Hausen BM, Wollenweber E, Senff H, Post B. *Propolis allergy (1) Origin, properties, usage and literature review*. *Contact Dermatitis* 1987;17:163-70.
- 11 Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, Santuccio C, Moro P, Calapai G, Firenzuoli F, et al. *Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products in Italy*. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2008, DOI:10.1002/pds.1566.
- 12 Menniti-Ippolito F, Mazzanti G, Vitalone A, Firenzuoli F, Santuccio C. *Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products. The case of propolis*. *Drug Safety* 2008;31:419-23.

La gestione dell'emergenza vaccinale nell'ambulatorio del Pediatra di Famiglia



Tra i compiti del Pediatra di Famiglia vi è la promozione e l'esecuzione delle vaccinazioni.

L'APeG (Associazione Pediatri in Gruppo) ha come obiettivo l'elaborazione di proposte sull'organizzazione della professione.

Nel 2006 è stato avviato un progetto che prevedeva la strutturazione di una rete di studi pediatrici distribuiti sul territorio con lo scopo di promuovere ed eseguire le vaccinazioni.

È stato quindi studiato un percorso di formazione al fine di creare un unico modello di riferimento per tutti gli studi coinvolti, che si è articolato nei seguenti punti:

a) Svolgimento di 2 corsi rivolti agli operatori medici e infermieristici:

- uno d'aggiornamento culturale;
- uno esperienziale per la gestione dell'emergenza.

b) Creazione di una rete informatica in grado di collegare i vari studi per lo scambio delle informazioni e eventuale centralizzazione delle vaccinazioni.

c) Preparazione di strumenti pratici come il manuale operativo "Vaccinare in sicurezza nell'ambulatorio del Pediatra" (per l'esecuzione delle vaccinazioni e per l'organizzazione dello studio) e un poster sulla gestione dell'emergenza.

Di seguito presentiamo la nostra proposta sulla gestione dell'emergenza postvaccinale.

Il **personale** addetto ai servizi di vaccinazione deve possedere una qualifica compatibile con l'attività da svolgere, deve essere opportunamente formato e deve essere periodicamente aggiornato per le emergenze legate alla pratica vaccinale. Deve anche essere motivato e consapevole dell'importanza del ruolo svolto a tutela della salute della popolazione. Oltre al medico, è consigliabile la presenza di un altro operatore che può avere la qualifica di infermiere o assistente sanitario. Nell'ambulatorio vaccinale devono essere disponibili tutti gli strumenti e i farmaci necessari per il trattamento immediato delle eventuali reazioni avverse ¹.

L'**anafilassi** è la più grave delle reazioni avverse, anche se per fortuna raramente sembra essere mortale (0,6-5% dei casi verificatisi in ambiente non protetto) ed è un evento altamente stressante per il paziente, ma anche per l'operatore che si trova a gestirlo.

La **diagnosi di anafilassi** da vaccino (antigene noto) è altamente probabile quando l'esordio è rapido (minuti o ore dalla somministrazione) ed inizia a coinvolgere uno dei seguenti apparati:

- cute/mucose (pomfi diffusi, prurito, arrossamento, gonfiore, ecc.);

Marialuisa Cappuccilli*
Anna Giurgola*
Magda Carrà**
Maria Elisabetta Di Cosimo***
Gruppo di Studio ApeG
Vaccinazioni

* *Pediatria di Gruppo,
Paderno Dugnano*

** *Pediatria di Gruppo,
Cantù*

*** *Pediatria di Gruppo,
Bollate*

*mariaelisabetta.dicosimo@
fastwebnet.it*

- apparato respiratorio (dispnea, broncospasmo, stridore, ipossia, ecc.);
- apparato cardiovascolare (ipotensione, collasso, ecc.);
- apparato gastrointestinale (dolori addominali crampiformi, vomito, ecc.);
- apparato neurologico (variazioni del comportamento, ansietà, ecc.).

Più è rapido l'esordio, più la reazione è grave.

Il livello di gravità si stabilisce in base all'apparato più gravemente interessato (Tab. I).

Nella sua forma più comune i primi segni e sintomi sono cutanei e respiratori, nei casi più gravi, si manifesta ipotensione, pallore, perdita di coscienza^{2,3}.

Un episodio di perdita di coscienza dopo una vaccinazione in un bambino piccolo deve far fortemente sospettare una reazione anafilattica.

TAB. I.
Valutazione di gravità della reazione anafilattica.

	Cute	Gastro-intestinale	Respiratorio	Cardio-vascolare	Neurologico
LIEVE	Improvviso pizzicore ad occhi e naso, prurito diffuso, arrossamento cutaneo, orticaria, angioedema	Prurito/pizzicore in bocca, lieve gonfiore delle labbra, nausea o vomito, lievi dolori addominali	Congestione nasale e/o starnuti, rinorrea, oppressione toracica, lieve wheezing	Tachicardia (aumento di 15 b/min)	Variazioni del comportamento, ansietà
MODERATA	Come sopra	Come sopra + Dolori addominali crampiformi, diarrea, vomito ripetuto	Come sopra + Raucedine, tosse abbaiante, disfagia, stridore, dispnea, moderato wheezing	Come sopra	Sensazione di morte imminente
SEVERA	Come sopra	Come sopra + Incontinenza fecale	Come sopra + Cianosi, o saturazione O ₂ < 92%, arresto respiratorio	Ipotensione e/o collasso, aritmia, severa bradicardia e/o arresto cardiaco	Confusione mentale, perdita di coscienza

Da Muraro A, Allergy 2007, mod.

È necessario informare i genitori, ed eventualmente il paziente, sull'utilità di riferire qualunque possibile reazione o effetto collaterale che abbia richiesto l'uso di farmaci o l'intervento di un medico, insorto in vicinanza temporale di precedenti vaccinazioni.

È importante che dopo la vaccinazione il paziente resti in osservazione 30 minuti.

La **diagnosi differenziale** fra le varie reazioni generalizzate, che possono manifestarsi in seguito ad una vaccinazione, è di fondamentale importanza⁴ (Tabb. II, III).

TAB. II.

Come distinguere una reazione anafilattica da una sincope (reazione vaso-vagale)

	Sincope	Anafilassi
Età	Adolescenti (rara nei bambini piccoli)	A qualsiasi età
Esordio	Generalmente durante o poco dopo l'iniezione	Generalmente 5-30 minuti dopo l'iniezione
Cute	Pallida, sudata, fredda	Generalmente eritema e/o orticaria generalizzati con prurito, angioedema Talvolta cute pallida e fredda
Apparato respiratorio	Respirazione rallentata con apnee di pochi secondi	Rumori patologici da ostruzione delle alte/basse vie aeree (affanno, sibili), tirage, arresto respiratorio
Apparato cardiovascolare	Bradicardia, ipotensione transitoria	Tachicardia, ipotensione, aritmia, arresto circolatorio
Apparato gastrointestinale	Nausea	Crampi addominali, vomito, diarrea
Apparato neurologico	Perdita di coscienza di breve durata, con possibili movimenti tonico-clonici agli arti; buona risposta alla posizione supina con arti sollevati	Perdita di coscienza senza risposta alla posizione supina con arti sollevati

TAB. III.

... da altri possibili eventi post-vaccinali.

	Ipotonia iporesponsiva (HHE)	Spasmi affettivi	Crisi d'ansia
Età	< 1 anno	6 mesi-5 anni	Adolescenti
Esordio	Improvviso, entro le prime 48 ore (di solito dopo 3-4 ore)	Durante o subito dopo l'iniezione	Durante o subito dopo l'iniezione
Cute	Pallida o cianotica	Arrossata, con possibile cianosi periorale, talora pallore intenso	Pallore, abbondante sudorazione, prurito a livello del viso e delle estremità
Apparato respiratorio	Possibili apnee	Pianto intenso con apnea in fase espiratoria	Polipnea Nodo alla gola
Apparato neurologico	Diminuzione o perdita acuta del tono muscolare, mancata risposta a stimoli ambientali, torpore	Se apnea prolungata, possibile perdita di coscienza con opistotono/mioclonie	Stordimento, vertigini
Trattamento	I sintomi sono transitori, durano da pochi minuti a mezz'ora, si risolvono senza alcun trattamento	Lo spasmo si risolve spontaneamente con la ripresa del pianto, soffiando sul viso o utilizzando stimoli freddi	La crisi in genere dura pochi minuti: è sufficiente rassicurare il paziente e invitarlo a controllare la respirazione

Il **materiale** necessario nell'ambulatorio del Pediatra di Famiglia per far fronte ad un'eventuale emergenza, è costituito da ¹⁶:

- un lettino con lenzuolini di carta monouso, un lavandino dotato di acqua calda e fredda con asciugamani monouso e sapone liquido, contenitori per rifiuti speciali e per rifiuti assimilabili agli urbani o riciclabili;
- attrezzature atte a garantire il mantenimento della catena del freddo ed a rilevare una sua eventuale interruzione;
- dispositivi medici necessari per intervenire in caso di reazione grave (Tab. IV);
- farmaci adeguati ad affrontare l'emergenza;
- protocolli operativi inerenti le diverse procedure, accessibili a tutto il personale.

TAB. IV.
Dispositivi medici.

- fonendoscopio (pediatrico – adulti)
- saturimetro
- sfigmomanometro (con bracciali di varie dimensioni)
- disinfettante chirurgico, acqua ossigenata, cotone idrofilo, garze, cerotti, guanti sterili e monouso
- laccio emostatico
- siringhe da insulina con ago rimovibile (da sostituire con ago di 3 cm se di lunghezza inferiore), siringhe da 2,5 - 5 - 10 ml
- aghi butterfly 23 G – 21 G – 19 G
- set per infusione, dispositivo per il dosaggio di soluzioni parenterali ("contagocce" tipo Delta-Dose 1, ref.2006), asticella per flebo *
- distanziatori (con maschera per lattanti, bambini e adulti)
- apparecchio per aerosol
- bombola O₂, riduttore di pressione e flussometro
- Ambu pediatrico e adulti (per bambini il pallone adeguato è di 750 ml – per adolescenti/adulti di 1200 ml)
- maschere facciali "non-rebreathing" (misura 1- 2 - 3 - 4)
- aspiratore, oppure 1 siringa da 50 ml con raccordo ago a cono con sonda Nelaton **
- cannule orofaringee di Mayo (misura 0-1-2-3-4) ***
- ago da intraossea del 16 G (bambini > 6 anni) e del 18 G (bambini < 6 anni)

* Il microgocciolatore, graduato in ml/h, va impostato sul flusso desiderato. Bisogna tenere presente che, se dobbiamo infondere una soluzione in 20' anziché in 60', dobbiamo triplicare il valore dei ml. Il flusso erogato di Delta-Doser nella posizione "OPEN" corrisponde ad 1 litro in meno di 25'.

** Nel caso non sia disponibile un aspiratore, per rimuovere le secrezioni dal faringe è possibile connettere una sonda di tipo Nelaton ad una grossa siringa a cono: dopo averla introdotta in faringe, aspirare tirando il pistone della siringa.

*** Per scegliere la misura corretta, si appoggia la cannula lateralmente al viso del bambino: la lunghezza adatta corrisponde alla distanza fra angolo della bocca e angolo inferiore dell'orecchio.

I **farmaci** indispensabili per affrontare l'anafilassi da vaccino sono i seguenti ^{5 7 8}:

- adrenalina fl 1:1000;
- soluzione fisiologica;
- clorfenamina;
- idrocortisone;
- salbutamolo;
- ipratropio bromuro;
- ossigeno.

È consigliabile controllare regolarmente la scadenza e il numero di confezioni presenti in ambulatorio, a questo scopo si può utilizzare uno schema da tenere aggiornato.

ADRENALINA F. intramuscolo

Essendo un farmaco "salva vita", è sempre preferibile sovradosarlo, piuttosto che somministrarlo in quantità insufficiente.

Deve essere somministrata per via intramuscolare profonda, nella superficie antero-laterale della coscia (più vascolarizzata rispetto alla regione deltoidea) e controlaterale al sito di vaccinazione.

Risulta pratico preparare l'adrenalina nella siringa prima dell'inizio della seduta vaccinale ("diluita", o "non diluita" in base al peso dei bambini da vaccinare), conservarla avvolta nella stagnola (o al riparo dalla luce), gettarla a fine seduta.

Occorrente:

- 1 fiala di Adrenalina da 1 ml = 1 mg (1:1.000)
- 1 fiala di soluzione fisiologica da 10 ml
- 1 siringa da 10 ml
- 1 siringa da insulina da 1 ml (0,1 ml = 10 unità), con ago di almeno 3 cm di lunghezza

Adrenalina f. diluita (1:10.000)		Adrenalina f. non diluita (1:1.000)	
Preparazione: con una siringa da 10 ml, aspirare 10 ml di fisiologica, buttare l'eccedente per arrivare a 9 ml, quindi aspirare una fiala di adrenalina. Trasferire l'intero contenuto nella fiala vuota della fisiologica, e aspirare l'adrenalina diluita con una siringa da insulina da 100 unità con ago rimovibile			
Peso in kg	Unità da somministrare	Peso in kg	Unità da somministrare
5	50	10	10
6	60	20	20
7	70	30	30
8	80	40	40
9	90	50	50

SOLUZIONE FISIOLGICA

Occorrente:

- flaconi da 250-500 ml
- aghi butterfly, deflussore, microgocciolatore (regolare la velocità di infusione triplicando il valore dei ml da infondere-vedere "attrezzature"), asticella per flebo
- dose: 20 ml/kg in 20', ripetibile 2 volte in 1 ora

Peso in kg	ml da somministrare
5	100
10	200
20	400
30	600
40	800
50	1.000

IDROCORTISONE F. endovena/intramuscolo

Occorrente:

- 1 fiala di Flebocortid da 250 mg - 500 mg - 1 gr
- 1 siringa da 2,5 ml e da 5 ml

Età in anni	Fl. da somministrare
< 5	1 fiala da 250 mg
5-10	1 fiala da 500 mg
> 10	1 fiala da 1 gr

CLORFENAMINA F. endovena/intramuscolo

Occorrente:

- 1 fiala di Trimeton da 1 ml = 10 mg
- 1 fiala di soluzione fisiologica da 2 ml
- 1 siringa da 5 ml

Dose: 0,3 mg/kg/dose (max 10 mg)

Trimeton f. diluito (1:3)	
Preparazione: con una siringa da 5 ml, aspirare 2 ml di fisiologica, poi l'intera fiala di trimeton (in questo modo si ottiene una concentrazione di circa 0,3 mg in 0,1 ml)	
Peso in kg	ml da somministrare
5	0,5
10	1
20	2
30	3
40	4
50	5

SALBUTAMOLO aerosol dosato o soluzione per aerosol

Utilizzare ed associare quando il broncospasmo non recede prontamente dopo la somministrazione dell'adrenalina i.m.

Occorrente:

- aerosol dosato (Broncovaleas o Ventolin spray): 100 mcg per erogazione
 - distanziatore + mascherine per neonati, bambini e adulti
- oppure:
- apparecchio per aerosol
 - soluzione per aerosol: Broncovaleas 5 mg/ml (1 gtt = 0,05 ml = 0,25mg)
 - 1 fiala di soluzione fisiologica da 5 ml

Dose a seconda dell'età e della via di somministrazione.

Via di somministrazione	Dose	Note
Aerosol dosato con distanziatore	100-200 mcg = 1-2 erogazioni > 6 mesi < 5 anni fino a 4 erogazioni > 5 < 12 anni fino a 12 erogazioni	Ripetibile sino al controllo del broncospasmo
Soluzione per aerosol	1 gtt ogni 2 kg di peso/dose in 3 ml di soluzione fisiologica (fino ad un massimo di 20 gocce)	Ripetibile fino al controllo del broncospasmo

IPRATROPIO BROMURO soluzione per aerosol

Utilizzare ed associare quando il broncospasmo non recede prontamente dopo salbutamolo.

Occorrente:

- apparecchio per aerosol
- soluzione per aerosol (Atem f. da 2 ml: 250 mcg/ml)
- 1 fiala di soluzione fisiologica da 5 ml

Dose a seconda dell'età

Età / Dose			Note
1 mese - 1 anno	1-5 anni	> 5 anni	
125 mcg = 0,5 ml	250 mcg = 1 ml = mezza fiala	500 mcg = 2 ml =1 fiala	Diluire in 3 ml di soluzione fisiologica

OSSIGENO

Occorrente:

- bombola di O₂ con riduttore di pressione e flussometro
- mascherina facciale di misura consona al paziente
- saturimetro

Dose:

Somministrare O₂ con maschera facciale alla dose di 3-6 L/min, questa erogazione elevata permette di avere una frazione di ossigeno inspirata (FiO₂) del 40-50 %.

Per raggiungere concentrazioni maggiori di ossigeno è necessario l'uso di maschera munita di reservoir.

Consigli:

- monitorare ossimetria con saturimetro
- se l'uso di O₂ è per tempi brevi non è da temerne la tossicità

L'**intervento terapeutico** precoce è in grado di ridurre la mortalità².

Secondo la recente Position Paper dell'EAACI, l'anafilassi può essere definita come "una grave reazione allergica sistemica o generalizzata, pericolosa per la vita". Secondo gli stessi Autori non è necessaria la presenza dell'ipotensione e/o del broncospasmo per etichettare come anafilassi una reazione allergica grave. Generalmente si tende a considerare come anafilassi qualsiasi reazione allergica che interessi almeno 2 organi o apparati^{2,3}. Tuttavia nel contesto dell'ambulatorio del Pediatra di Famiglia, non abituato a gestire quotidianamente l'emergenza, data l'imprevedibilità nella progressione della sintomatologia e data la certezza anamnestica, la relazione immediata tra insorgenza dei sintomi e somministrazione del vaccino, riteniamo sia prudente intervenire come se fossimo di fronte ad una reazione anafilattica, anche dopo la comparsa di uno solo dei sintomi o segni riportati nella Tabella I "Valutazione di gravità della reazione anafilattica".

Nell'algoritmo sottostante (Fig. 1) vengono invece descritte le modalità di intervento nel caso di tale reazione.

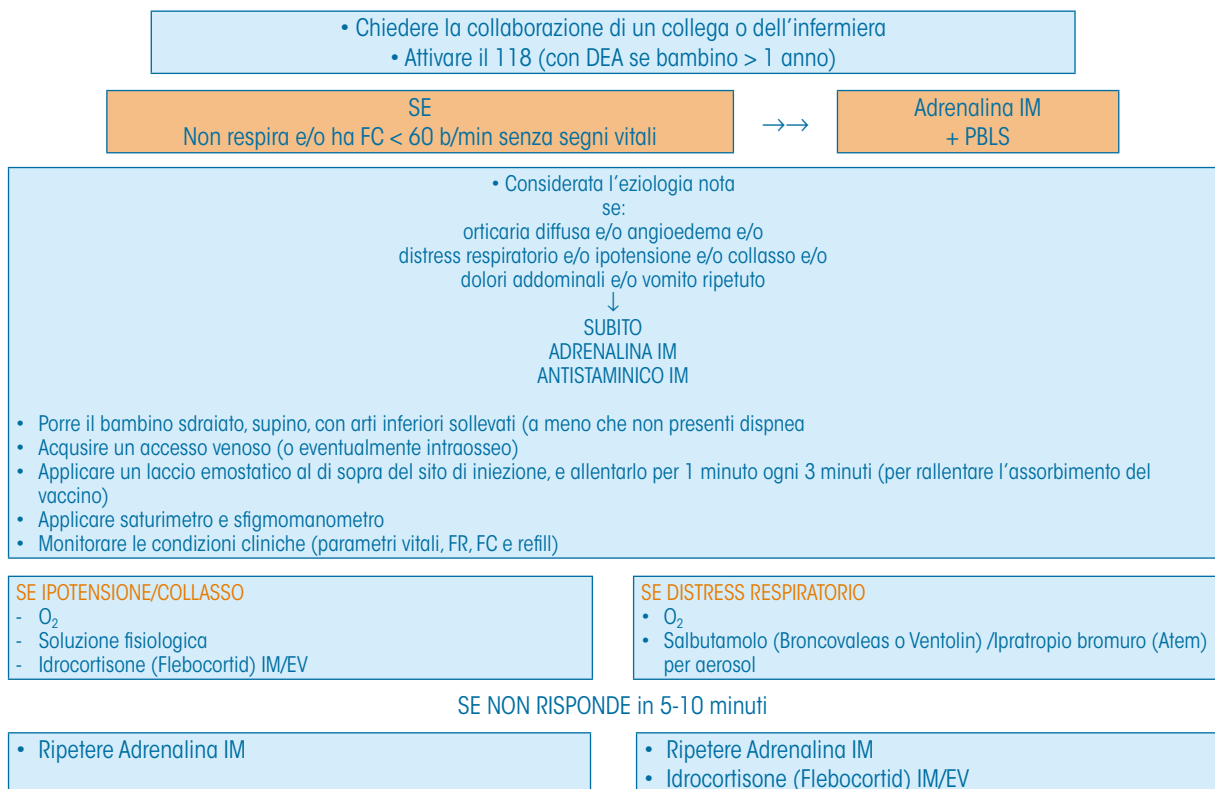


FIG. 1.

Come intervenire in caso di insorgenza di reazione anafilattica.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Sarti A. *Il pediatra di famiglia e le emergenze*. Pisa: Primula Multimedia 1999.
- ² Calvani M, Cardinale F, Martelli A, Muraro A, Pucci N, Savino F. *Indicazioni alla prescrizione e somministrazione dell'adrenalina nel bambino affetto da anafilassi*. *RIAP* 2005;19(3):11-9.
- ³ Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. *The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the EAACI*. *Allergy* 2007;62:857-71.
- ⁴ Bartolozzi G. *Vaccini e vaccinazioni*. II ed. Milano: Masson 2005.
- ⁵ Vanelli M. *Emergenze in pediatria*. III ed. Fidenza: Mattioli 1885, 2006.
- ⁶ Bonanni P, Icardi G, Gargiulo C. *Vaccinare: come e perché*. I ed. Roma: Alpes Italia 2007.
- ⁷ AIFA. *Guida all'uso dei farmaci*. Milano: Elsevier Masson 2007.
- ⁸ Barbi E, Cantoni L. *Prontuario Pediatrico. Guida alla terapia*. VI ed. Milano: Edifarm 2004.



INFLUENZA: ISTRUZIONI PER L'USO

Non li vediamo, ma ci accompagnano continuamente. Sono i virus che colpiscono le vie respiratorie. Sono contenuti nelle goccioline che emettiamo con gli starnuti, la tosse o semplicemente parlando. In questo modo li trasmettiamo agli altri. Molti di questi virus sono responsabili del banale raffreddore, ma altri possono provocare una forma influenzale, come il virus della nuova influenza A(H1N1), la cosiddetta "influenza suina".

I virus influenzali aderiscono a qualsiasi superficie, dove sopravvivono per alcune ore. Aderiscono anche alle nostre mani e in questo modo possiamo trasmetterli agli altri, se abbiamo l'infezione in corso. Inoltre, toccando con le mani non lavate gli occhi, il naso e la bocca, possiamo introdurre i virus nel nostro organismo. Possiamo sconfiggere i virus influenzali in 6 mosse:

1. Lavatevi frequentemente le mani

Insegnate a vostro figlio a lavarsi spesso le mani con acqua e sapone (oppure con un disinfettante per le mani come il gel idroalcolico, che si usa senz'acqua), e fate lo stesso a vostra volta. Se il vostro bambino è ancora piccolo, spetta a voi lavargli le mani regolarmente, più volte al giorno.

2. Non toccate occhi, naso e bocca con le mani non lavate

In questo modo il virus non entrerà nell'organismo.

3. Aprite la finestra ogni tanto

Gli ambienti chiusi devono essere aerati per qualche minuto almeno 3-4 volte al giorno: in questo modo la quantità di virus negli ambienti diminuisce significativamente.

4. Coprite la bocca in caso di tosse o starnuti

Coprite la bocca e il naso con un fazzoletto quando tossite o starnutite. Dopo l'uso, buttate il fazzoletto in un cestino dei rifiuti e lavatevi le mani accuratamente con acqua e sapone. Se non avete a disposizione un fazzoletto di carta, tossite o starnutite nella piega del gomito. Eviterete così di diffondere il virus influenzale nell'ambiente.

5. Imparate a riconoscere l'influenza

Se vostro figlio presenta sintomi quali febbre dai 38 gradi in poi, accompagnata da tosse o raffreddore potrebbe avere l'influenza. Possono essere presenti anche mal di gola, brividi, mal di testa o un forte affaticamento.

6. State a casa se il vostro bambino ha la febbre

Se vostro figlio presenta febbre, fatelo rimanere a casa e contattate telefonicamente il vostro pediatra. Se vi recate dal pediatra o in Ospedale, avvertite prima per telefono il personale. In questo modo eviterete di trasmettere ad altri l'infezione.



A cura della Commissione Vaccini della SIAIP

Marta Luisa Ciofi degli Atti¹ (coordinatore), Chiara Azzari², Giorgio Bartolozzi³, Susanna Esposito⁴, Gaetano Maria Fara⁵, Franco Giovanetti⁶, Milena Lo Giudice⁷

¹ Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma; ² Ospedale "Meyer", Università di Firenze; ³ Università di Firenze; ⁴ Istituto di Pediatria, Università di Milano, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore, Policlinico "Mangiagalli e Regina Elena", Milano;

⁵ Università di Roma "La Sapienza"; ⁶ ASL CN2 Alba Bra, Dipartimento di Prevenzione; ⁷ Pediatra di Famiglia, Palermo