

# RIAP

immunologia  
pediatria  
rivista  
Allergologia



Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

*Direttore Editoriale e Scientifico*

Alberto E. Tozzi

*Comitato di Redazione*

Giuseppe Baviera, Clementina Canessa, Bianca Lattanzi,  
Marina Macchiaiolo, Umberto Pelosi, Neri Pucci

*Direttore Responsabile*

Patrizia Alma Pacini

*Segreteria Scientifica*

Manuela Moncada

*Editore*

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

*Copyright by*

Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica



**CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP**

*Presidente*

Luciana Indinnimeo

*Vice Presidente*

Michele Miraglia del Giudice

*Tesoriere*

Iride Dello Iacono

*Consiglieri*

Salvatore Barberi, Iride Dello Iacono, Umberto Pelosi,  
Giuseppe Pingitore, Giampaolo Ricci

*Segretario*

Salvatore Barberi

*Revisori dei conti*

Rachele Antignani, Gian Luigi Marseglia

02

aprile 2012 • anno XXVI



EDITORIALE

1

PAI

**Confronto diretto tra regime continuo e stagionale di immunoterapia sublinguale nei bambini con allergia alle graminacee: uno studio randomizzato controllato**

*Giovanni B. Pajno, Lucia Caminiti, Giuseppe Crisafulli, Daniela Vita, Mariella Valenzise, Raffaele De Luca, Giovanni Passalacqua*

17

ALLERGIE

**Allergie perioperatorie: cosa sapere**

*a cura della Commissione Farmaci e Latice della SIAIP*

*Fabrizio Franceschini, Silvia Caimmi, Carlo Caffarelli, Diego G. Peroni, Giuseppe Crisafulli, Roberto Bernardini*



2



**Dermatite atopica e adolescenza**

*Giampaolo Ricci, Federica Bellini, Iria Neri, Annalisa Patrizi, Andrea Pession*

11

IMMUNOLOGIA

**Screening neonatale dell'immunodeficienza severa combinata da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID)**

*Clementina Canessa, Francesca Lippi, Leila Bianchi, Chiara Azzari*



24

VACCINI



**Vaccinazione anti-influenzale per i bambini con malattie croniche: evidenze a sostegno e buone pratiche per migliorarne l'offerta**

*a cura della Commissione Vaccini della SIAIP*

*Marta Ciofi degli Atti, Chiara Azzari, Giorgio Bartolozzi, Susanna Esposito, Gaetano Maria Fara, Milena Lo Giudice, Caterina Rizzo*

29

*Per la corrispondenza scientifica:*

Alberto E. Tozzi, Manuela Moncada – E-mail: [redazioneriap@gmail.com](mailto:redazioneriap@gmail.com)

*Responsabile pubblicità e iniziative speciali:*

Manuela Mori, Pacini Editore S.p.A. – Tel. 050 3130217  
E-mail: [mmori@pacineditore.it](mailto:mmori@pacineditore.it)

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.

Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, E-mail: [segreteria@aidro.org](mailto:segreteria@aidro.org) e sito web: [www.aidro.org](http://www.aidro.org).

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

Finito di stampare nel mese di Aprile 2012 presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa

-  Autori stranieri o argomenti internazionali
-  Relazione medico-famiglie o punto di vista delle famiglie
-  Autore/i di età inferiore a 40 anni
-  Revisione sistematica
-  Materiale iconografico
-  Critical Appraised Topic
-  Contributo originale
-  Caso clinico
-  Commissione SIAIP

Rivista stampata su carta TCF (Total Chlorine Free) e verniciata idro.

## Come uccidere la scienza

È successo qualche giorno fa. Il Tribunale di Rimini ha emesso una sentenza che riconosce l'indennizzo per danni da vaccino alla famiglia di un bambino che ha avuto una diagnosi di autismo dopo aver ricevuto una dose di vaccino morbillo parotite e rosolia.

Per una ragione che non conosco non è stato possibile confutare la tesi di una associazione causa-effetto tra vaccino e autismo. C'è una strategia precisa dietro questi fatti di cronaca e senza eccezioni, tutti i procedimenti legali di questo tipo hanno per la famiglia ed i legali che li promuovono lo scopo principale di accedere ad un fondo che si presuppone possa alleviare il dolore e le difficoltà che una famiglia può incontrare. Badate bene, non di misurarsi con le evidenze scientifiche, solo di ricevere dei soldi. Un giudice non può avere ovviamente le competenze per giudicare quali siano le prove a favore o contro la possibilità che esista una relazione causa effetto tra il vaccino morbillo parotite rosolia e l'autismo, ma i periti sì. In qualunque aula universitaria uno studente che sostenesse la tesi che questa relazione è scientificamente provata dovrebbe essere bocciato inesorabilmente. Non conoscere i lavori scientifici che hanno esaminato questa tesi, più volte discussa e invariabilmente confutata, è un segnale preoccupante. I vaccini e le vaccinazioni continuano a rappresentare un'area della medicina per lo più misteriosa e destinata ad essere ignorata dai più. Le conseguenze sono terribili. I movimenti che ideologicamente si oppongono alle vaccinazioni fanno delle sentenze come quella di Rimini un precedente per sostenere le loro tesi. Le famiglie che verranno a conoscenza di una simile notizia saranno assalite dai dubbi riguardo l'opportunità di vaccinare i propri figli. L'effetto più modesto che si potrà produrre sarà un ritardo nell'esecuzione delle vaccinazioni. Poco importa se il morbillo continua ad essere in Europa una importante causa di ricovero ospedaliero e di decesso. Poco importa se l'Italia è tra i migliori esportatori di morbillo all'estero. E non fa niente se nel nostro Paese nascono ancora bambini con la rosolia congenita. Stiamo correndo il rischio che la scienza basi le proprie regole sulle sentenze piuttosto che sulle evidenze. È curioso che proprio il lavoro del giudice sia quello che fa anche il ricercatore: trovare e valutare le prove a favore o contro un capo di accusa. Purtroppo le vittime in una situazione come questa sono sempre i bambini e le loro famiglie. I genitori del bimbo della sentenza di cui parliamo probabilmente saranno eternamente accompagnati dall'idea che se avessero rinunciato alla vaccinazione non avrebbero avuto un figlio con l'autismo. E probabilmente questo bambino non riceverà più alcuna vaccinazione con il rischio di contrarre altre patologie gravi. L'unica consolazione: un po' di denaro in più. Le vaccinazioni rappresentano uno degli interventi di salute che hanno radicalmente cambiato le nostre aspettative di vita e la qualità di essa. Prendere la decisione di riconoscere un evento avverso associato ad una vaccinazione contro tutte le evidenze scientifiche rischia di farci fare numerosi passi indietro. È molto urgente che vengano garantiti alcuni provvedimenti fondamentali: investire sulla formazione nel campo delle vaccinazioni perchè i professionisti della salute conoscano bene le evidenze a disposizione e possano utilizzarle per parlarne con i propri pazienti. Bisogna inoltre garantire che il Ministero della Salute si occupi direttamente dei casi controversi perchè il massimo delle competenze sia garantito durante la gestione dei casi clinici e anche dei procedimenti legali. Ma tutto questo non può funzionare senza un impegno profondo e costante nel campo dell'informazione e della comunicazione con il paziente e con le loro famiglie. Peccato che queste stesse parole le avevo pronunciate la prima volta una ventina di anni fa.

Alberto E. Tozzi  
redazioneriap@gmail.com

# Allergie perioperatorie: cosa sapere

A cura della Commissione Farmaci e Latice della SIAIP

Fabrizio Franceschini<sup>1</sup>, Silvia Caimmi<sup>2</sup>, Carlo Caffarelli<sup>3</sup>,  
Diego G. Peroni<sup>4</sup>, Giuseppe Crisafulli<sup>5</sup>, Roberto Bernardini<sup>6</sup> (coordinatore)



Parole chiave: anafilassi, anestesia, prick test, IgE, diagnosi

## Abstract

L'anestesia può essere spesso considerata come una procedura ad alto rischio, infatti, l'anafilassi è una dei principali rischi per un anestesista, che utilizza farmaci potenzialmente allergizzanti. Le sostanze maggiormente in causa sono i miorilassanti, il latice e gli antibiotici, tuttavia tutti gli agenti usati durante l'anestesia possono essere causa di anafilassi.

In predittivo non si sottopone a screening allergologico nessun paziente. È il paziente con storia di allergia perioperatoria che va valutato da uno specialista allergologo, per essere sottoposto a indagini, i cui risultati saranno utili per una futura anestesia. Per confermare o escludere una reazione allergica avvenuta in sala operatoria non sono sufficienti i test *in vitro*, ma va effettuata una rigorosa valutazione allergologica che consta di un'analisi dettagliata dell'anamnesi, di test cutanei e del test di provocazione.

## Introduzione

Il periodo peri-operatorio si definisce come quell'insieme di momenti che si realizzano subito prima, durante e subito dopo una procedura chirurgica attuata in anestesia, sia locale che generale. Durante questo periodo il sistema immunitario del bambino viene a contatto con diversi prodotti, farmacologici e non, in un breve periodo di tempo.

Le reazioni di ipersensibilità che si verificano in sala operatoria possono avere una origine immunologica

(con meccanismo IgE o non IgE mediato) o essere secondarie a rilascio diretto di istamina (reazioni anafilattoidi). Anche se le reazioni IgE dipendenti determinano più frequentemente collasso cardiovascolare e broncospasmo mentre le reazioni non IgE mediate determinano più frequentemente sintomi cutanei, non esistono parametri specifici che permettano di differenziare clinicamente le due forme. Inoltre nel caso si verifichi una reazione avversa nel periodo perioperatorio per il medico non sempre è agevole distinguere

<sup>1</sup> UOC Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Ancona; <sup>2</sup> Clinica Pediatrica, Fondazione IRCCS, Policlinico San Matteo, Pavia; <sup>3</sup> Clinica Pediatrica, Dipartimento di Pediatria, Università di Parma; <sup>4</sup> Dipartimento di Pediatria, Università di Verona; <sup>5</sup> UO Allergologia, Dipartimento di Pediatria, Università di Messina; <sup>6</sup> UOC Pediatria, Nuovo Ospedale San Giuseppe, Empoli

La Commissione ha realizzato, sulle Allergie Perioperatorie, un Supplemento della Rivista *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, vol. 24, No 3, July-September 2011 consultabile tramite password dai soci SIAIP sul sito [www.siaip.it](http://www.siaip.it)

tra reazioni da ipersensibilità, reazioni da iperdosaggio ed effetti collaterali di uno o più farmaci.

Si tratta quindi di una diagnostica spesso difficile, per la quale è necessaria una stretta collaborazione tra anestesista ed allergologo; tuttavia, la sua importanza è fondamentale, non solo perché nel paziente che presenta una reazione allergica perioperatoria aumenta il rischio di eventi avversi legati all'anestesia, ma anche perché si tratta di reazioni spesso gravi, in grado di mettere a rischio la vita del bambino.

Tutti i soggetti con anamnesi di reazioni perioperatorie di sospetta natura allergica andrebbero inviati alla consulenza dell'allergologo, al fine di eseguire una precisa diagnosi e di stabilire le corrette norme di comportamento da mettere in atto nel caso di una successiva anestesia.

## Epidemiologia

Nonostante il crescente aumento della frequenza delle reazioni allergiche perioperatorie, probabilmente causato dall'aumento delle procedure chirurgiche eseguite in anestesia e della crescente complessità dei farmaci utilizzati, mancano a tutt'oggi precisi dati epidemiologici.

I dati di prevalenza di tutte le reazioni di *ipersensibilità* che avvengono nel periodo perioperatorio attualmente disponibili sono ricavati da studi condotti in Francia, Australia, Nuova Zelanda, Regno Unito, Thailandia, Spagna e Norvegia e derivano o da un'attività sistematica sia clinica che di laboratorio nei confronti delle reazioni di ipersensibilità, o sono il risultato di un'analisi delle banche dati sugli eventi avversi da farmaci. La prevalenza stimata delle reazioni di ipersensibilità immediata varia tra 1 su 5.000 e 1 su 13.000 anestesie in Australia, è di 1 su 5000 in Thailandia, 1 su 4600 in Francia, 1 su 1250-5000 in Nuova Zelanda, e 1 su 3500 in Inghilterra<sup>1-5</sup>. La prevalenza delle reazioni immuno-mediate sembra invece variare da 1 su 10.000 a 1 su 20.000 in Australia<sup>6</sup>, 1 su 13.000 in Francia<sup>7</sup>, 1 su 10.263 in Spagna<sup>8</sup>, 1 su 5500 in Thailandia<sup>5</sup> e da 1 su 1700 a 1 su 20.000 in Norvegia<sup>9</sup>.

Per quanto riguarda invece *l'anafilassi perioperatoria*, la maggior parte dei dati provengono da Francia, Australia, Regno Unito e Nuova Zelanda. Sebbene si tratti di eventi complessivamente rari [1:10-20.000 anestesie generali, 1:6.500 nel caso di anestesie con uso di miorelassanti (Neuro Muscular Blocking Agents, NMBA)], si tratta spesso di reazioni severe,

gravate da una elevata mortalità (3-9%) e da importanti sequele, soprattutto se non adeguatamente trattate<sup>10</sup>. Non è invece noto il tasso complessivo di morbidità, che riguarda principalmente l'ipossia cerebrale dopo una rianimazione inefficace.

L'incidenza di anafilassi perioperatoria può variare a seconda del grado di esposizione ambientale della popolazione per sostanze a rischio; in Norvegia la frequenza di tale patologia dovuta ai NMBA è infatti diminuita da quando è stato ritirato dal mercato nel 2007 uno sciroppo per la tosse contenente folcodina (un analogo della morfina) in grado di sensibilizzare la popolazione. Qualsiasi farmaco contenente folcodina era già stato ritirato dal mercato in Svezia nel 1989, quando erano state pubblicate nuove linee guida per il trattamento della tosse. Il confronto dei dati epidemiologici tra i due Paesi ha mostrato che le reazioni anafilattiche ai NMBA erano oltre sei volte più comuni nella popolazione norvegese rispetto a quella svedese<sup>11</sup>.

L'incidenza di anafilassi al lattice, drammaticamente aumentata ovunque in Europa negli ultimi due decenni nei pazienti ad alto rischio (e.g. operatori sanitari o pazienti plurioperati), negli ultimi anni è in progressiva diminuzione, a causa verosimilmente della efficacia delle misure di prevenzione primaria (interventi in ambiente *latex free*).

L'incidenza di anafilassi da coloranti e da clorexidina è attualmente in aumento, mentre le reazioni anafilattiche ai colloidali sono rimaste relativamente stabili (intorno al 4%)<sup>9</sup>.

Le reazioni allergiche ad anestetici locali, nonostante il loro frequente uso, risultano a tutt'oggi piuttosto rare, rappresentando meno dell'1% delle possibili reazioni avverse a questi farmaci; la maggioranza di esse è causata dalla accidentale iniezione intravascolare, che provoca effetti tossici sia a carico del sistema cardiovascolare sia del sistema nervoso centrale<sup>12</sup>.

Le reazioni allergiche agli oppioidi sono poco comuni, mentre la prevalenza delle reazioni allergiche ai corticosteroidi varia dal 0,5% al 5%<sup>13</sup>; non sono finora state riportate in letteratura anafilassi da anestetici inalatori<sup>14</sup>.

Ci sono poche informazioni riguardo alla epidemiologia delle reazioni anafilattiche perioperatorie nei bambini. Uno studio di 12 anni effettuato in un centro pediatrico francese ha segnalato 68 casi di bambini che hanno presentato anafilassi durante un'anestesia generale<sup>15</sup>. Dopo un bilancio allergologico completo (con test cutanei e dosaggio di IgE specifiche), è stato

dimostrato un meccanismo IgE-mediato in 51 pazienti; in 31 casi (60,8%) il quadro clinico era causato da NMBA, in 14 casi da lattice (27%), in 7 casi da colloidali (14%), in 5 casi da oppiacei (9%), e in 6 casi da ipnotici (12%). Il vecuronio è risultato il NMBA in causa nella maggior parte delle reazioni. In 23 dei 31 bambini è stata dimostrata una cross-reattività tra NMBA, in particolare tra vecuronio, atracurio e pancuronio. La frequenza di anafilassi IgE-mediata è stata di 1 su 2100 operazioni; questa frequenza è superiore a quella osservata nella popolazione generale, probabilmente perché la popolazione dello studio comprendeva molti bambini affetti da malformazioni congenite, causa di *bias* nel reclutamento. Inoltre la percentuale di bambini atopici che hanno partecipato allo studio (46%) è stata superiore a quella riportata in altri studi e nella popolazione generale.

**Tab. I.** Principali agenti eziologici che possono causare reazioni allergiche in sala operatoria.

Farmaci	Esempi
Ipnocici	Etomidate Midazolam Propofol Thiopental
Opioidi	Alfentanil Fentanyl Morfina Remifentanil Sulfentanil
FANS	Aspirina
Anestetici Locali	Buivacaina Lidocaina Mepivacaina Ropivacaina
Colloidi	Gelatina Amido idrossietilico Destrano 40/70
Aprotinina	
Coloranti	Isosulfano Blue patent Blu di metilene
Prodotti di contrasto iodati	Iomeron Visipaque Telebrix
Antisettici	Clorexidina Iodopovidone
Agenti sterilizzanti	Ossido di etilene Formaldeide
Corticosteroidi	
Anticoagulanti	Protamina Eparina

I principali **agenti eziologici** responsabili delle reazioni sono diversi e variano nei diversi Paesi europei (Tab. I) <sup>16</sup>. Nel registro francese delle anafilassi insorte durante l'anestesia generale, che contiene i dati raccolti tra gennaio 1999 e dicembre 2000, sono riportati 789 casi di reazioni anafilattiche, per la maggior parte (66%) IgE-mediate, causate in primo luogo da NMBA, seguiti dal lattice e dagli antibiotici, in particolare beta-lattamici. In uno studio norvegese, invece, sebbene gli NMBA siano risultati gli agenti più comunemente coinvolti in reazioni anafilattiche, il lattice risulta implicato in pochi casi e in un terzo dei casi l'agente causale rimane non identificato <sup>9</sup>, mentre in uno studio condotto in Spagna, gli antibiotici erano i principali agenti coinvolti, seguiti dai NMBA <sup>17</sup>.

### I fattori di rischio

Non sono da considerare pazienti a rischio di allergie perioperatorie i pazienti allergici a farmaci o a sostanze diverse da quelle che verranno somministrate durante l'anestesia. Non è indicata l'esecuzione di test di screening preventivi per anestetici o per altri prodotti da usare nel corso dell'anestesia, per la scarsa predittività sia positiva che negativa dei test allergologici eseguiti per tali finalità.

Esistono in letteratura alcune segnalazioni che evidenziano che i soggetti atopici sono a maggior rischio di presentare reazioni allergiche a lattice, propofol, ketamina, mentre rimane incerto se l'atopia possa rappresentare un fattore di rischio per reazioni allergiche a NMBA. Inoltre è stato ipotizzato che lo stato atopico possa favorire il rilascio non-specifico di istamina durante la somministrazione di agenti a nota attività istamino-liberatrice <sup>15</sup>.

Tuttavia tali dati non sono conclusivi, per cui sono da considerare soggetti a rischio, e quindi meritevoli di una valutazione allergologica specialistica, solo i pazienti appartenenti alle seguenti categorie <sup>18</sup>:

- pazienti con allergia dimostrata ad uno dei prodotti che potrebbero essere usati nel corso dell'anestesia (ad esempio anestetici, NMBA, lattice, gelatina, antibiotici, ecc);
- pazienti che hanno presentato una reazione clinica inspiegabile (ad esempio broncospasmo, ipotensione, edema) durante anestesi precedenti;
- pazienti a rischio per allergia a lattice, quali soggetti multioperati, sottoposti a frequenti cateterizzazioni, o allergici a particolari alimenti (ad esempio

kiwi, avocado, banana, castagna) per la possibile sensibilizzazione crociata con il lattice (*latex fruit syndrome*).

---

### Gli agenti eziologici

Si stima che le reazioni di ipersensibilità durante l'anestesia siano da ricondurre a reazioni di tipo IgE mediato solo in poco più della metà dei casi <sup>18</sup>.

I NMBA sono farmaci strutturalmente correlati alla acetilcolina, contenenti gruppi di ammonio quaternario che rappresentano i principali determinanti allergenici. Possono causare reazioni IgE mediate anche nel corso della prima anestesia. Una possibile spiegazione di questo fenomeno potrebbe essere una precedente sensibilizzazione da parte di altri composti contenenti ioni di ammonio quaternario, come lo sono detersivi, cosmetici, colliri, antisettici, conservanti alimentari. Oltre che attraverso un meccanismo IgE mediato, i miorellassanti (soprattutto il mivacurio e atracurio) possono scatenare reazioni di ipersensibilità per stimolazione diretta dei mastociti, con possibili reazioni cliniche definite in passato come anafilattoidi. Gli antibiotici di qualsiasi classe possono causare reazioni IgE-mediate: sono i beta-lattamici quelli maggiormente utilizzati dall'anestesista e quindi quelli principalmente implicati.

La vancomicina è nota per determinare due differenti tipi di reazione; una IgE-mediata con orticaria, angioedema, dispnea, ipotensione e una da istamina liberazione aspecifica, con importante rash cutaneo, in particolare se l'antibiotico è iniettato velocemente (*red man syndrome*).

Il lattice può causare severe reazioni allergiche perioperatorie di tipo immediato; sono molte le sostanze contenenti lattice usate durante un intervento chirurgico. Anche gli oppioidi possono in rari casi determinare reazioni di ipersensibilità perioperatorie, per la maggior parte di entità lieve, caratterizzate da prurito, orticaria, ipotensione; nella maggioranza dei casi queste reazioni sono legate alle proprietà istamino liberatrici di questi farmaci, in particolare della morfina. Le reazioni IgE mediate sono rare, ma vanno comunque investigate con i test cutanei e la ricerca delle IgE specifiche seriche <sup>19</sup>.

I colloidali (albumina, destrano, gelatina, amido idrosietilico) sono dei "plasma expanders" utilizzati per ripristinare, in caso di deficit, il volume intravascolare in corso di interventi in anestesia. Questi composti, in

particolare gelatine e destrano, possono determinare reazioni anafilattiche sia IgE mediate, sia legate alla azione istamino liberatrice diretta.

Gli anestetici locali si distinguono in esteri e amidi: pur essendo state descritte reazioni anafilattiche con entrambi le classi, gli esteri, per la loro struttura chimica (possiedono un anello dell'acido benzoico che quando viene degradato forma un metabolita allergizzante, l'acido para-amino benzoico) determinano più facilmente reazioni allergiche rispetto alle amidi. L'allergia ad anestetici locali può anche essere secondaria alla presenza dei parabeni, utilizzati come conservanti nelle preparazioni commerciali.

Gli antiinfiammatori non steroidei (FANS) possono causare delle reazioni tramite l'inibizione della ciclo-ossigenasi con conseguente reazione non IgE-mediata <sup>20</sup>. Possono venire somministrati sia come pre-medicazione, sia durante la chirurgia o anche alla fine dell'intervento.

---

### L'anestesista: un ruolo essenziale

La collaborazione tra allergologo ed anestesista assume un ruolo fondamentale per la prevenzione, la diagnostica e la terapia delle reazioni allergiche perioperatorie. Nell'ambito delle allergie perioperatorie, l'anestesista è tenuto ad assolvere ad alcune importanti mansioni.

*Stabilire il protocollo di azione* – L'esecuzione di un'attenta anamnesi preoperatoria consente l'identificazione dei soggetti a rischio di reazioni allergiche perioperatorie. I pazienti a rischio, in cui l'intervento è differibile, vanno indirizzati dall'allergologo, prima dell'operazione. Se, invece, l'intervento non è differibile, è essenziale ottenere dal paziente la documentazione anestesilogica, che riporti il tipo di anestesia praticata, le sostanze somministrate durante l'intero periodo perioperatorio, il tipo di reazione. La disponibilità di tali informazioni risulta preziosa, potendo consentire l'utilizzo di farmaci alternativi e protocolli di comportamento diversi da quelli usati in precedenza.

In mancanza di tali informazioni devono essere sempre adottate dall'anestesista alcune importanti precauzioni generali: predisporre l'ambiente *latex free*, preferire l'anestesia locale alla generale, usare meno farmaci possibile (evitando ove indicato i NMBA), iniettare i farmaci per via endovenosa separatamente e lentamente, essere preparati ad affrontare eventuali reazioni avverse <sup>18</sup>. Va inoltre considerata l'opportuni-

tà di eseguire una premedicazione, un'ora prima della somministrazione dei farmaci, con antistaminici (clorfeniramina 5 mg IM) e/o cortisonici (e.g. prednisone 1 mg/kg per os), anche se esistono dati contrastanti sulla reale efficacia preventiva di tale trattamento.

*Riconoscere tipo e gravità della reazione allergica* – I segni e i sintomi della anafilassi perioperatoria differiscono dalla anafilassi non associata all'anestesia: nel paziente sottoposto ad anestesia generale, infatti, non possono essere presenti né i sintomi prodromici (ad esempio malessere, prurito, vertigini), né la dispnea. Inoltre i segni cutanei possono essere difficili da notare (il corpo del paziente è, infatti, spesso coperto da teli) e segni come ipotensione e aumento della resistenza delle vie aeree, pur essendo frequentemente presenti, possono facilmente essere confusi con gli effetti collaterali di uno o più farmaci <sup>21</sup>.

Per tali ragioni è essenziale che l'anestesista vigili sempre il paziente con grande attenzione, per poter cogliere i primi segni clinici della anafilassi e per poter attuare prontamente le necessarie misure terapeutiche; nella pratica clinica accade purtroppo frequentemente che la reazione anafilattica che insorge nel periodo perioperatorio venga diagnosticata quando è ormai in uno stadio avanzato.

I diversi gradi di severità delle reazioni di ipersensibilità immediate nel periodo perioperatorio sono indicati in Tabella II <sup>22</sup>. Nel caso di reazioni severe (gradi III e IV) le manifestazioni iniziali più frequenti sono rappresentate dalle desaturazioni e dalla difficoltà alla inflazione polmonare, dovute alla presenza di broncospasmo; il collasso cardiovascolare e l'arresto cardiaco rappresentano spesso gli unici segni della anafilassi perioperatoria <sup>23</sup>. Spesso si tratta di reazioni severe (88% di grado II o superiore) e pericolose per la vita <sup>17</sup>. I sintomi cutanei sono più frequenti nel caso di reazioni anafilattoidi, mentre nelle forme di anafilassi IgE mediata prevalgono i sintomi cardiovascolari e respiratori.

*Eseguire l'opportuna terapia* – Nel caso di reazione anafilattica l'adrenalina rappresenta il primo farmaco da somministrare, al dosaggio di 0,01 mg/kg per via endovenosa o intramuscolare: possono rendersi necessarie più dosi. Altre importanti misure da attuare immediatamente sono la rimozione di ogni possibile agente causale (colloidi, lattice, clorexidina), il mantenimento dell'anestesia ove possibile con anestetici inalatori, la somministrazione di ossigeno, l'ampliamento del volume intravascolare con soluzione fisiologica o Ringer lattato (20 ml/kg). Nel caso il paziente non sia già in ventilazione meccanica, è necessario attuare prontamente le necessarie manovre di rianimazione e a volte è anche necessario procedere alla intubazione.

Altre successive misure terapeutiche frequentemente necessarie sono rappresentate dalla somministrazione endovenosa di clorfeniramina e/o di idrocortisone (in particolare nelle reazioni meno gravi, dove prevalgono i sintomi cutanei) o di dopamina qualora la pressione non ritorni a livelli soddisfacenti dopo l'infusione di adrenalina. La somministrazione di salbutamolo per via inalatoria o endovenosa, si rende necessaria in caso di broncospasmo.

*Registrare il tempo di insorgenza della reazione* – La registrazione del tempo di insorgenza della reazione dopo la somministrazione di una determinata sostanza rappresenta un ausilio diagnostico molto importante per l'allergologo: tale tempistica deve essere accuratamente notata e registrata dall'anestesista. Le manifestazioni allergiche a farmaci somministrati endovena si verificano entro pochi minuti dalla somministrazione e causano prevalentemente collasso cardiovascolare <sup>24</sup>. Tali reazioni per lo più avvengono durante l'induzione dell'anestesia e riguardano principalmente antibiotici, NMBA, oppiacei, anestetici endovenosi. Quando si tratta, invece, di allergia a lattice, l'assorbimento dell'allergene dei guanti attraverso la cute lesa o le mucose avviene lentamente, per cui i sintomi clinici in genere non si verificano prima di 30 minuti dal contatto.

**Tab. II.** Severità delle reazioni perioperatorie di ipersensibilità immediata (da Mertes et al., 2002 <sup>3</sup>, mod.)

Livello di gravità	Segni e sintomi
I	Manifestazioni cutanee generalizzate : eritema, orticaria, angioedema
II	Manifestazioni obiettivabili ma non pericolose per la vita: manifestazioni cutanee, ipotensione, tachicardia, sintomi respiratori (fosse, aumento delle resistenze respiratorie)
III	Manifestazioni pericolose per la vita: collasso, tachicardia o bradicardia, aritmie, ritmo di galoppo
IV	Arresto cardiaco o respiratorio

to con l'allergene e quindi insorgono durante la fase di mantenimento dell'anestesia.

Analogo comportamento assumono l'infusione di gelatina o di colloidali, mentre le reazioni a clorexidina avvengono entro 10-15 minuti se l'assorbimento è mucoso, più tardivamente nel caso di assorbimento attraverso la cute: in alcuni casi tuttavia (ad esempio per iniezione in circolo in seguito a inserzione di catetere centrale) la reazione a tale sostanza può essere immediata <sup>25</sup>.

**Eseguire i dosaggi della triptasi** – Un altro importante compito dell'anestesista riguarda il dosaggio della triptasi serica nel caso si verifichi una sospetta reazione anafilattica perioperatoria. La triptasi è un enzima presente in due distinte isoforme; la  $\alpha$ -triptasi (secreta dai mastociti e responsabile dei valori serici basali) e la  $\beta$ -triptasi (secreta dai mastociti stimolati): le due molecole possiedono analogia di sequenza per circa il 90% della loro struttura. La triptasi si eleva nel siero rapidamente dopo una reazione anafilattica, raggiungendo il picco entro un'ora, per poi diminuire entro 6-8 ore; il valore predittivo positivo dell'aumento della triptasi serica è alto (circa il 93%). Non discrimina tra reazioni anafilattiche e anafilattoidi <sup>17</sup>, tuttavia il valore di triptasi si innalza meno in caso di reazioni non immunologiche, rispetto alla degranolazione mastocitaria per causa immunologica <sup>19</sup>. È consigliabile eseguire tale dosaggio immediatamente dopo la risoluzione della reazione, dopo un'ora e dopo 24 ore <sup>26</sup>. Quest'ultimo dosaggio serve per ottenere il livello basale; talvolta, infatti, in caso di anafilassi bifasica o protratta, mastocitosi o neoplasie ematologiche la triptasi serica può risultare persistentemente elevata. I dosaggi della metilistamina urinaria e dell'istamina plasmatica, per la breve emivita serica, non sono più usati nella pratica clinica.

**Informare e consigliare i genitori** – È infine sempre necessario che l'anestesista, alla fine dell'intervento, metta al corrente i genitori del bambino su tipo e gravità della reazione presentata e consigli l'esecuzione della diagnostica allergologica specifica ove indicato.

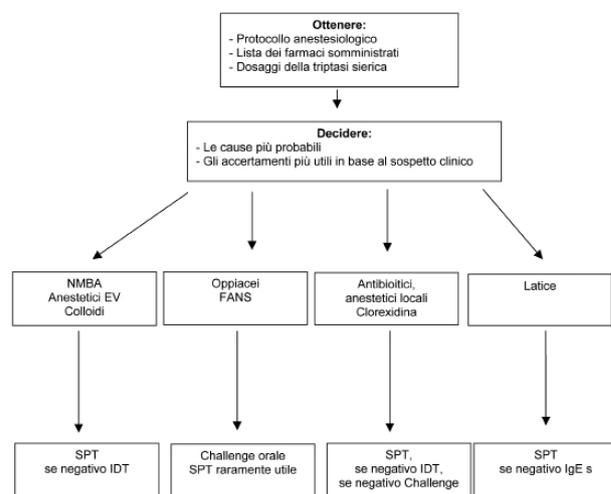
### La diagnostica allergologica

Il momento migliore per l'esecuzione degli accertamenti allergologici per sostanze utilizzate nel periodo perioperatorio è tra 6 settimane e 3-6 mesi dalla reazione; al di fuori di tale intervallo temporale è alto il rischio di false negatività.

Nel caso di storia clinica evocativa di reazione allergica perioperatoria con esami allergologici negativi, ma non eseguiti all'interno di tale periodo di tempo, è utile la loro ripetizione dopo 3 settimane circa dall'eventuale test di provocazione specifico per il farmaco o i farmaci sospettati <sup>18</sup>. La diagnostica allergologica si basa sui punti di seguito specificati.

**Anamnesi** – Rappresenta il momento fondamentale della diagnostica. È sempre necessario richiedere il protocollo anestesilogico adottato, che deve riportare tutte le sostanze utilizzate durante l'anestesia, la descrizione del tipo di sintomatologia presentata dal paziente e dei tempi di insorgenza, i dosaggi serici della triptasi nei tempi consigliati. La disponibilità di tali informazioni è di grande importanza per l'allergologo, in quanto nella maggior parte dei casi permette di farsi un'idea del tipo di reazione verificatasi (allergica o non allergica) e del probabile agente eziologico. Questo consente di stabilire l'iter diagnostico specifico, che varia a seconda del prodotto sospetto (Fig. 1) <sup>25</sup>.

Purtroppo nella pratica clinica avere tutte le informazioni sopra specificate è raramente possibile; per tale motivo si rende spesso necessario testare tutte le sostanze somministrate durante l'intervento. Nei casi in cui manchino sufficienti informazioni anche riguardo al tipo di farmaci somministrati, occorre prestare particolare attenzione ai composti che statisticamente risultano più frequentemente in causa (ad esempio NMBA, lattice, antibiotici).



**Fig 1** . Allergie perioperatorie: accertamenti allergologici da eseguire in base al sospetto clinico (da Ewan et al., 2009 <sup>25</sup>, mod.)

**Tab. III.** Concentrazioni non irritative per prick test e intradermoreazioni (da Mertes et al. 2005<sup>18</sup>, mod.).

Farmaco	Prick test		Intradermoreazioni	
	Diluizione	CM (mg/ml)	Diluizione	CM (mcg/ml)
<b>Ipnotici</b>				
Etomidate	ND	2	1/10	200
Midazolam	ND	5	1/10	500
Propofol	ND	10	1/10	1000
Thiopental	ND	25	1/10	2500
<b>Opioidi</b>				
Alfentanyl	ND	0,5	1/10	50
Fentanyl	ND	0,05	1/10	5
Morfina	1/10	1	1/1000	10
Remifentanyl	ND	0,05	1/10	5
Sulfentanyl	ND	0,005	1/10	0.5
<b>Anestetici locali</b>				
Bupivacaina	ND	2.5	1/10	250
Lidocaina	ND	10	1/10	1000
Mepivacaina	ND	10	1/10	1000
Ropivacaina	ND	2	1/10	200
<b>Colloidi</b>				
Gelatina	ND	-	ND	-
Amido idrossietilico	ND	-	-	-
Destrano 40/70	ND	6-10	1/100	600-1000
<b>Aprotinina</b>	ND	10.000 UI/ml	1/100	100 UI/ml
<b>Coloranti</b>				
Isosulfano	ND	10	1/10	1000
Blue Patent	ND	25	1/10	2500
Blu di metilene	ND	10	1/100	100
<b>Mezzi di contrasto</b>	ND	300	1/10	30000
<b>Clorexidina</b>	ND	2%	1/100.000	0.0002%
<b>Miorilassanti</b>				
Atracurio	1/10	1	1/1000	10
Cisatracurio	ND	2	1/100	20
Mivacurio	1/10	0.2	1/1000	2
Pancuronio	ND	2	1/10	200
Rocuronio	ND	10	1/100	100
Suxametonio	1/5	10	1/500	100
Vecuronio	ND	4	1/10	400

ND = Non Diluito. CM = Concentrazione Massima

*IgE specifiche seriche* – La determinazione delle IgE specifiche nel siero, eseguita con metodica ImmunoCAP, è possibile solo per alcune sostanze: succinilcolina, gelatina, alcuni antibiotici (penicillina, amoxicillina, ampicillina, cefaclor), clorexidina, morfina, lattice. Rispetto ai test *in vitro*, l'esecuzione dei test cutanei è sempre preferibile, per la possibilità di testare un *range* di composti molto superiore e per l'immediata disponibilità del risultato: la determinazione delle IgE specifiche seriche inoltre, pur presentando per molti farmaci perioperatori una buona specificità, spesso ha una bassa sensibilità (30-60% per succinilcolina, 50-75% per penicillina)<sup>27</sup>. La determinazione delle IgE specifiche va comunque sempre eseguita come

secondo *step*, risultando quindi integrativa, ma non sostitutiva dei test cutanei.

Recentemente sono state introdotte nuove metodiche (ImmunoCAP Allergen c 260 e c 261) particolarmente adatte ad evidenziare IgE specifiche verso morfina, folcodina e NMBA, in particolare per il rocuronio: in uno studio è stata riportata una sensibilità diagnostica per tale farmaco dell'88% e una specificità del 100%<sup>19</sup>. L'utilità pratica di tali metodiche richiede tuttavia ulteriori validazioni scientifiche.

Il dosaggio delle IgE specifiche assume un ruolo importante nella diagnostica della allergia al lattice: è possibile dosare sia l'allergene specifico che i diversi epitopi utilizzando la tecnica del DNA ricombinante;

l'utilizzo di tale metodica permette di discriminare tra allergeni maggiori e minori. Tale differenziazione è importante, in quanto la positività del solo determinante minore *Hev b 8* non comporta il rischio di anafilassi, mentre al contrario tale rischio è presente in caso di positività per i determinanti maggiori, quali *Hev b 1*, *Hev b 3*, *Hev b 5*, *Hev b 6*, *Hev b 12* <sup>28</sup>.

**Test cutanei** – Sono rappresentati fondamentalmente dagli "skin prick test" (SPT) e dalle intradermoreazioni (IDT). Non sempre la presenza di una positività del test cutaneo significa presenza di IgE specifiche per il prodotto testato, in quanto tale positività potrebbe essere legata ad un meccanismo irritativo dovuto alla elevata concentrazione oppure alla azione istamino-liberatrice aspecifica sui mastociti cutanei. Importante è quindi individuare per i farmaci le concentrazioni che non siano né troppo elevate (per evitare di avere dei test falsamente positivi) né troppo basse (per evitare di avere dei test falsamente negativi). Sono state quindi proposte, per vari farmaci usati durante il periodo peri-operatorio, le concentrazioni ottimali da utilizzare, anche se per alcune di esse non sempre è presente un accordo unanime (Tab. III) <sup>27</sup>.

I test intradermici si eseguono somministrando 0.03 ml di allergene, determinando un pomfo di diametro medio pari a 3 mm e verificando l'aumento (il test è positivo in caso di aumento  $\geq 3$  mm) del diametro medio del pomfo iniziale rispetto a quello misurato dopo 15-20 minuti e la presenza anche di eritema <sup>29</sup>. In pratica occorre che il pomfo raggiunga un diametro doppio rispetto a quello del pomfo iniziale.

Nel caso di una reazione ad un NMBA e nel caso i test cutanei risultassero positivi è necessario testare anche gli altri NMBA in commercio, sempre tramite SPT e IDT, con lo scopo di verificare la presenza o meno di una eventuale cross-reazione. Una eventuale cutinegatività per uno dei NMBA testati può permetterne l'uso nel caso fosse utile l'utilizzo in corso di un successivo intervento.

L'utilità dei test cutanei (SPT e IDT) per gli anestetici locali è tuttora oggetto di discussione: la loro esecuzione è attualmente ritenuta accettabile come approccio diagnostico iniziale nel *work up* diagnostico, ma poi bisogna procedere al test di tolleranza specifico, da eseguirsi per via sottocutanea <sup>30</sup>.

Il lattice andrebbe sempre testato in caso di reazione perioperatoria, tramite SPT con estratto commerciale, seguito, in caso di negatività, dal dosaggio delle IgE specifiche seriche e da eventuale test di provocazione in caso di persistente dubbio diagnostico.

**Test di provocazione** – Le indicazioni per eseguire un test di provocazione possono essere schematizzate nel modo seguente: storia clinica di dubbia interpretazione o non accompagnata dalla positività dei test effettuati, esclusione di cross reattività tra composti strutturalmente omologhi, test cutanei non validati per il farmaco da testare <sup>31</sup>.

Le controindicazioni al test di provocazione sono costituite da una pregressa grave reazione a farmaci (ad esempio necrosi tossica epidermica, sindrome di Stevens-Johnson, vasculite sistemica), infezione acuta in atto, asma non controllato, presenza di una importante malattia di base (ad esempio insufficienza cardiaca, insufficienza epatica, insufficienza renale, immunodeficienze, neoplasie).

---

## Conclusioni

L'esecuzione di una specifica diagnostica allergologica è essenziale in tutti i bambini che hanno presentato reazioni perioperatorie di sospetta natura allergica. L'accertamento del tipo di sostanza causale è importante non solo per evitare successive e a volte gravi reazioni in corso di nuovi interventi, ma anche per non evitare inutilmente al bambino la somministrazione di farmaci che possono essere importanti per affrontare patologie future.

In ogni Ospedale dovrebbe essere istituito un percorso stabilito per la diagnostica delle reazioni allergiche perioperatorie ed identificate specifiche figure di riferimento per la gestione di tali patologie, sia tra gli anestesisti sia tra gli allergologi.

Le difficoltà legate alla esecuzione di questo tipo di diagnostica allergologica rende sempre opportuno inviare il paziente ad un centro con personale di provata esperienza in merito alla gestione di questo tipo di patologia.

---

## Bibliografia

- 1 Laxenaire MC. *What is the real risk of drug hypersensitivity in anesthesia? Incidence. Clinical aspects. Morbidity-mortality. Substances responsible.* Ann Fr Anesth Reanim 2002;21(Suppl 1):38s-54s.
- 2 Fisher MM, Baldo BA. *The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anesthesia in Australia.* Ann Fr Anesth Reanim 1993;12:97-104.
- 3 Mertes PM, Laxenaire MC. *Allergic reactions occurring during anaesthesia.* Eur J Anaesthesiol 2002;19:240-62.

- 4 Watkins J. *Adverse anaesthetic reactions. An update from a proposed national reporting and advisory service.* *Anaesthesia* 1985;40:797-800.
- 5 Thienthong S, Hintong T, Pulnitiporn A. *The Thai Anesthesia Incidents Study (THAI Study) of perioperative allergic reactions.* *J Med Assoc Thai* 2005;88(Suppl 7):S128-133.
- 6 Whittington T, Fisher MM. *Anaphylactic and anaphylactoid reactions.* *Clinical Anaesthesiology.* *Br Clin Anaesthesiol* 1998;12:301-23.
- 7 Laxenaire MC. *Epidémiologie des réactions anaphylactoïdes peranesthésiques. Quatrième enquête multicentrique (juillet 1994-décembre 1996).* *Ann Fr Anesth Reanim* 1999;18:796-809.
- 8 Escolano F, Valero A, Huguet J, et al.; Grupo de estudio de anafilaxia perioperatoria en Cataluña. *Prospective epidemiologic study of perioperative anaphylactoid reactions occurring in Catalonia (1996-7).* *Rev Esp Anestesiología Reanim* 2002;49:286-93.
- 9 Harboe T, Guttormsen AB, Irgens A, et al. *Anaphylaxis during anesthesia in Norway: a 6-year single-center follow-up study.* *Anesthesiology* 2005;102:897-903.
- 10 Fisher MM, More DG. *The epidemiology and clinical features of anaphylactic reactions in anaesthesia.* *Anaesth Intensive Care* 1981;9:226-34.
- 11 Baldo BA, Fisher MM, Pham NH. *On the origin and specificity of antibodies to neuromuscular blocking (muscle relaxant) drugs: an immunochemical perspective.* *Clin Exp Allergy* 2009;39:325-44.
- 12 McClimon B, Rank M, Li J. *The predictive value of skin testing in the diagnosis of local anesthetic allergy.* *Allergy Asthma Proc* 2011;32:95-8.
- 13 Venturini M, Lobera T, Del Pozzo MD, et al. *Immediate hypersensitivity to corticosteroids.* *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:51-6.
- 14 Mertes PM, Laxenaire MC. *Allergy and anaphylaxis in anaesthesia.* *Minerva Anestesiologia* 2004;70:285-91.
- 15 Karila C, Brunet-Langot D, Labbez F, et al. *Anaphylaxis during anesthesia: results of a 12-year survey at a French pediatric center.* *Allergy* 2005;60:828-34.
- 16 Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. *Groupe d'Etudes des Réactions Anaphylactoïdes Paranesthésiques: Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999-2000.* *Anesthesiology* 2003;99:536-45.
- 17 Lobera T, Audicana MT, Pozo MD, et al. *Study of hypersensitivity reactions and anaphylaxis during anesthesia in Spain.* *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:350-16.
- 18 Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, et al. *Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice.* *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005;15:91-101.
- 19 Ebo DG, Fisher MM, Hagendorens MM, et al. *Anaphylaxis during anaesthesia: diagnostic approach.* *Allergy* 2007;62:471-87.
- 20 Nizankwska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, et al. *EAACI/GA2LEN guideline: aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity.* *Allergy* 2007;62:1111-8.
- 21 Mertes PM, Laxenaire MC. *Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France. Seventh epidemiologic survey (January 2001 - December 2002).* *Ann Fr Anesth Reanim* 2004;23:1133-43.
- 22 Mertes P, Aimone-Gastin I, Guèant-Rodriguez RM, et al. *Hypersensitivity reactions to neuromuscular blocking agents.* *Curr Pharmaceutical Design* 2008;14:2809-25.
- 23 Kroigaard M, Garvey LH, Gillberg L, et al. *Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow up of anaphylaxis during anesthesia.* *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:655-70.
- 24 Clark AT, Ewan PW. *The prevention and management of anaphylaxis in children.* *Curr Paediatr* 2002;12:370-5.
- 25 Ewan PW, Dugue P, Mirakian R, et al. *BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anesthesia.* *Clin Exp Allergy* 2009;40:15-31.
- 26 Mirakian R, Ewan PW, Durham SR, et al. *BSACI guidelines for the management of drug allergy.* *Clin Exp Allergy* 2009;39:43-61.
- 27 Bernardini R, Cardinale F, Franceschini F, et al. *Allergie perioperatorie.* Bologna: Ed Editeam 2009, pp. 89-94.
- 28 Quercia O, Stefanini GF, Scardovi A, et al. *Patients monosensitized to Hv b8 (hevea brasiliensis latex profilin) may safely undergo major surgery in a normal (non latex- safe) environment.* *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41:112-6.
- 29 Brockow K, Romano A, Blanca M, et al. *General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity.* *Allergy* 2002;57:45-51.
- 30 Thyssen JP, Menne T, Elberling G, et al. *Hypersensitivity to local anaesthetics- update and proposal of evaluation algorithm.* *Contact Dermatitis* 2008;59:69-78.
- 31 Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. *Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations.* *Allergy* 2003;58:854-63.

# Dermatite atopica e adolescenza

Giampaolo Ricci, Federica Bellini, Iria Neri\*, Annalisa Patrizi\*,  
Andrea Pession



Parole chiave: dermatite atopica, adolescenza, qualità della vita

---

## Abstract

Nonostante una buona percentuale di soggetti con dermatite atopica (DA) vada incontro a remissione nella prima età scolare, un numero considerevole dei casi (10-20%) continua a presentarla in età adolescenziale. La persistenza della DA sembra essere correlata alla presenza di alcuni fattori di rischio come: sesso femminile, presenza di sensibilizzazione allergica, associazione con asma e/o rinocongiuntivite allergica e pratica di alcune attività lavorative a rischio di contatto con sostanze allergizzanti. Durante l'adolescenza il quadro clinico può essere differente rispetto alle altre fasce d'età, con localizzazione delle lesioni prevalentemente al collo, associate a sovrinfezione da *Malassezia*, alle palpebre, ai palmi delle mani e alle piante dei piedi.

Infine lo stress e le difficoltà psicologiche rappresentano un problema importante nella gestione dei pazienti adolescenti, causando un significativo peggioramento della qualità di vita loro e delle loro famiglie.

## Introduzione

La dermatite atopica (DA) è una patologia infiammatoria cronica della cute che tipicamente colpisce i bambini durante l'infanzia ed esordisce nel primo anno di vita, con frequenza variabile dal 10% al 30%<sup>1,2</sup>. Studi recenti hanno dimostrato che in Europa questa patologia persiste anche durante l'adolescenza nel 10-20%<sup>3,4</sup>; tuttavia esistono variazioni importanti, come è stato rilevato dallo studio ISAAC Fase III in cui, mentre la prevalenza nel modo anglosassone è elevata (ad esempio nel Regno Unito è tra il 15 e 20%), in Sud America e in Asia mostra valori molto più bassi, in genere fra 1 e 5%<sup>5</sup>. I dati italiani riferiti al 2002, indicano che la prevalenza della DA negli adolescenti (13-14 anni) è del 8,5% con un incremento rispetto alla precedente rilevazione del 1994 del 2,1%<sup>6</sup>.

## Fattori di rischio

Peters et al.<sup>4</sup> hanno valutato il decorso della DA in un ampio gruppo di adolescenti tedeschi (2857), che erano stati arruolati a partecipare allo studio ISAAC Fase II; i principali fattori di rischio correlati alla persistenza della DA nell'adolescenza sono stati: familiarità positiva per rinite allergica (OR = 1,6) e/o DA (OR = 1,6), sensibilizzazione allergica durante i primi anni di vita (OR = 1,8), lavori occupazionali a rischio per esposizione a determinati allergeni (parrucchiere, personale sanitario, addetti alle pulizie, fornaio) (OR = 2,6).

Ziyab et al.<sup>7</sup> hanno condotto uno studio longitudinale nell'isola di Wight al fine di valutare le correlazioni tra variazioni della prevalenza della DA, sesso maschile e femminile, e sensibilizzazione allergica durante

Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Ostetriche e Pediatriche, Università di Bologna; \* Dipartimento di Medicina Interna, dell'Invecchiamento e delle Scienze nefrologiche, Università di Bologna

giampaolo.ricci@unibo.it

*Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.*

i primi 18 anni di vita. Questi Autori hanno evidenziato anch'essi come fattore di rischio la presenza di sensibilizzazione allergica ad inalanti (pollini di Graminacee, *Alternaria*, *Cladosporium*, epiteli di cane e gatto) con una differenza significativa a 18 anni tra maschi e femmine ( $P < 0,001$ ). Gli adolescenti con DA raramente sono affetti da allergia alimentare alle proteine animali (solamente il 7,4% dei casi presenta allergia alle proteine del latte vaccino o alle proteine dell'uovo), mentre, essendo sensibilizzati ad allergeni inalanti come pollini di Graminacee e betulla (44,4% e 55,6% rispettivamente) presentano frequentemente una sindrome orale allergica (22%).

La prevalenza della DA sembra essere influenzata dal sesso: durante i primi 2 anni di vita sono più colpiti i maschi<sup>8-10</sup>, mentre durante la pubertà e nell'età adulta le femmine presentano una prevalenza maggiore<sup>11</sup>; non sono state riportate differenze significative durante l'età scolare. La pubertà rappresenta quindi un periodo molto importante, durante il quale si verificano cambiamenti significativi nella prevalenza: si inverte la tendenza dei primi anni in quanto il 16,3% delle femmine è affetto contro l'8,3% dei maschi ( $P < 0,001$ ). Questa differenza durante la pubertà è conseguente ad un aumento dell'incidenza della DA intrinseca nelle femmine (5,9% femmine e 1,5% maschi,  $P = 0,002$ ) associato ad un aumento dei casi di remissione tra i maschi (65,4% dei maschi e 50% delle femmine,  $P = 0,04$ ). Non sono state invece evidenziate differenze significative riguardo la severità del quadro clinico tra maschi e femmine durante la pubertà<sup>7</sup>.

Anche la cute mostra cambiamenti significativi con la crescita: Mohrenschlager et al.<sup>12</sup> hanno condotto uno studio su bambini di 5-7 anni dimostrando che le femmine hanno un pH della pelle superiore e una minore idratazione dello strato corneo rispetto ai maschi, sia su pelle sana che, ed in maggior misura, su cute lesionata; la presenza di questa tendenza anche nelle età successive può rappresentare una spiegazione per cui nelle giovani adolescenti vi è un incremento delle forme di DA non legato a condizione atopica.

Inoltre diversi Autori hanno evidenziato che le femmine con DA possono presentare significativo peggioramento della condizione della pelle durante il periodo pre-mestruale e mestruale suggerendo che esiste un'associazione tra livelli ormonali e lesioni cutanee<sup>13 14</sup>. Circa la metà delle pazienti con DA mostra un peggioramento durante la gravidanza, in particolare nelle prime settimane di gestazione. Nel corso della gravidanza si verifica uno switch dei linfo-

## I fattori di rischio, presi singolarmente, spesso non sono determinanti, mentre l'associazione di più fattori rappresenta la condizione in cui è più frequente riscontrare la persistenza della DA.

citi T verso una risposta di tipo Th2, questo fenomeno potrebbe essere dovuto ad una riduzione dei livelli di deidroepiandrosterone (DHEA) e deidroepiandrosterone-Solfato (DHEA-S); tuttavia i meccanismi non sono ancora del tutto chiari. Un aumento dell'attività Th2 potrebbe spiegare il peggioramento dell'eczema, mentre non è chiaro se si verifichino anche modificazioni nell'espressione della filaggrina<sup>15</sup>.

Pincus et al.<sup>16</sup> hanno anche dimostrato l'esistenza di una associazione inversa tra i livelli di progesterone durante i primi mesi di gravidanza e il rischio di sviluppare DA durante l'adolescenza nelle femmine. Nessuna associazione è stata evidenziata tra i livelli materni di estradiolo durante la gravidanza e il rischio di sviluppare DA. Studi sperimentali condotti su topi murini hanno ipotizzato un possibile effetto stimolante degli estrogeni sulla attivazione dei mastociti. Il DHEA potrebbe inoltre antagonizzare il rilascio di citochine Th2, ma il ruolo del testosterone e altri androgeni non è stato ancora chiarito<sup>17</sup>. I livelli DHEA-S aumentano nel sangue periferico in risposta allo stress, nella infiammazione cronica e nei meccanismi immunome-diati, ma il ruolo effettivo di tale fenomeno non è ancora stato definito e non sono state rilevate variazioni significative dei livelli di questo ormone nel sangue periferico delle donne affette da DA grave<sup>17</sup>.

Si deve infine ricordare che i fattori di rischio, presi singolarmente, non sono spesso determinanti mentre l'associazione di più fattori rappresenta la condizione dove è più frequente riscontrare la persistenza della DA<sup>18</sup>.

---

### Manifestazioni cliniche

Le lesioni tipiche della DA compaiono principalmente durante i primi due anni di vita ma si modificano sia



**Fig. 1.** Lesioni cutanee tipiche dell'età adolescenziale: localizzazione periorbitale.



**Fig. 2.** Lesioni cutanee tipiche dell'età adolescenziale: localizzazione alle mani.



**Fig. 3.** Lesioni cutanee tipiche dell'età adolescenziale: localizzazione al collo.

nell'aspetto che come distribuzione nell'età successive. Durante i primi mesi di vita le lesioni sono essudative e localizzate soprattutto al viso (in particolare sulla fronte, guance, mento, con risparmio della parte centrale del volto) e alle superfici estensorie degli arti. Nei bambini più grandi e negli adolescenti le lesioni si concentrano soprattutto sulle superfici flessorie degli arti, le pieghe poplitee e antecubitali, il dorso delle mani e dei piedi. La pelle è tipicamente secca con lichenificazione e prurito intenso, le labbra sono spesso screpolate e fissurate. Una iperpigmentazione post-infiammatoria si può riscontrare come reperto caratteristico in regione periorbitale. L'evoluzione del quadro clinico è comune nelle diverse età, caratterizzato da fasi di remissione dei sintomi, che si verificano soprattutto durante i mesi estivi, che si alternano con periodi di esacerbazione, in particolare durante l'autunno-inverno. Le caratteristiche cliniche tipiche dell'età adolescenziale sono rappresentate dalla dermatite delle palpebre (Fig. 1) e la *palmar and plantar Juvenil dermatitis* (Fig. 2), le lesioni eczematose localizzate al collo possono essere associate a sovrinfezione da *Malassezia* (Fig. 3). Le lesioni sono più spesso presenti anche alla fronte, nella zona periorale, al torace e cingolo scapolare e al dorso delle mani.

### Qualità della vita

L'esordio precoce, la gravità del quadro, le recidive frequenti e il decorso cronico rendono la DA una malattia con importanti conseguenze psicologiche che influenzano la qualità della vita dei bambini, degli adolescenti e delle loro famiglie <sup>20</sup>. I bambini affetti

presentano spesso problemi comportamentali, caratterizzati principalmente da un aumento della dipendenza emotiva, da ansia e ridotta stima di sé. Il prurito, che è uno dei principali sintomi della malattia, influenza la qualità del sonno e l'umore dei pazienti e di conseguenza della famiglia. Il decorso cronico o recidivante e le terapie protratte per periodi prolungati incidono negativamente sulla qualità della vita familiare, sia economicamente che psicologicamente, producendo ansie, frustrazioni, creando sentimenti di colpa e rabbia. Gli adolescenti con DA presentano una maggiore vulnerabilità e insicurezza, ma risultano ancora pochi gli studi condotti finora a riguardo. In uno studio multicentrico condotto da Zuberbier et al.<sup>21</sup> su 2002 pazienti con forme moderato-severe di DA, si osserva che, mentre i giorni di riacutizzazione della malattia si riducono nella fascia adolescenziale (14-17 anni) rispetto alle età precedenti e successive, il numero di notti con accentuazione del prurito aumenta. Nella stessa fascia di età è più alta la percentuale di ragazzi che sono dileggiati o soggetti a fenomeni di bullismo.

Invece un recente studio<sup>22</sup> condotto su 367 adolescenti americani affetti da malattie atopiche ha evidenziato l'esistenza di una significativa associazione tra aumento dei livelli di ansia e la presenza di malattie respiratorie allergiche (asma e rinite), ma non con la DA; in questo studio emerge che la DA influisce sulla qualità di vita in termini generali di prurito e disturbi del sonno, ma è soggettivamente vissuta dai pazienti come meno grave rispetto alle malattie respiratorie. Uno studio condotto da Brenninkmeijer et al.<sup>23</sup> ha considerato un gruppo di 165 pazienti di età compresa tra i 18 e i 30 anni che avevano DA durante l'infanzia. Dallo studio è risultato che la DA ha un impatto fortemente negativo sulla qualità di vita dei pazienti nel 48% dei pazienti, con correlazione significativa tra la gravità della malattia e qualità di vita ( $R = 0,518$ ,  $P < 0,001$ ). Tra i problemi individuati si segnala che i pazienti avevano la necessità di ricevere informazioni più chiare sul trattamento della malattia (87%), maggiore empatia con il medico (85%), necessità di confrontarsi con altri pazienti con DA (52%) e bisogno di un supporto psicologico (68%). Inoltre, gli adolescenti con DA moderata/grave avevano mostrato un significativo ritardo nello sviluppo delle relazioni sociali (minor numero di amici, difficoltà nell'integrarsi in un gruppo) rispetto a quelli sani e a quelli con DA lieve. Durante la scuola superiore, il 70% dei pazienti riferiva sentimenti di vergogna della propria pelle, il

**Nonostante gli studi a riguardo siano ancora pochi, gli adolescenti con DA sembrano presentare una maggiore insicurezza, un ritardo nello sviluppo delle relazioni sociali e un aumento dei livelli di stress.**

49% evitava situazioni intime, il 43% si asteneva dal praticare sport. Inoltre il 90% riferiva di soffrire di intenso prurito, il 69% di disturbi del sonno, il 60% di stanchezza e il 74% un peggioramento clinico delle lesioni associate a stress.

Uno studio condotto da Saunes et al.<sup>24</sup> in adolescenti norvegesi con DA ha mostrato una correlazione tra la gravità del quadro clinico e aumento dei livelli di stress. Anche la prevalenza del disagio psicologico è risultata maggiore nel gruppo più grande di età (17-19 anni). Tuttavia mentre si osserva che nelle femmine la gravità risulta più associata allo stress, nei maschi l'associazione è più stretta con il disagio psicologico ( $OR = 2,1$  -  $OR = 1,3$  rispettivamente). Infine una correlazione significativa tra prurito e livelli di ansia ( $R = 0,525$ ,  $P < 0,05$ ) è stata osservata anche nel lavoro di Oh et al.<sup>25</sup> indicando che l'aumento del prurito avviene attraverso l'incremento in particolare di neuropeptide Y.

---

### **Gestione della DA**

Le basi terapeutiche per il trattamento della DA negli adolescenti sono simili a quelle nel bambino più piccolo. Si deve però tenere in conto che è certamente minore la compliance dell'adolescente nel seguire le indicazioni del trattamento terapeutico che deve essere effettuato quotidianamente e spesso per periodi prolungati.

Per incentivare e favorire la aderenza terapeutica negli adolescenti, un recente studio<sup>26</sup> condotto negli Stati Uniti ha usato l'invio di *Short Message Service* (SMS) al telefono cellulare per ricordare ai pazienti la

necessità di una terapia quotidiana. Lo studio ha mostrato che l'invio degli SMS quotidianamente al cellulare dei pazienti, ha portato a miglioramenti significativi della compliance del paziente ( $p \leq 0,001$ ), della gravità ( $P < 0,001$ ) e della qualità di vita ( $P = 0,014$ ). La necessità di creare un programma educativo e di formazione per educare, informare e sostenere le famiglie con bambini affetti da DA nella gestione di questa malattia ha dato origine al concetto di Scuola di atopica, sul modello del primo programma formativo avviato in Germania: il *Berlin parental Education Programme*<sup>27</sup>: in questi programmi vi è un posto di rilievo per gli adolescenti che vengono seguiti direttamente, per individuare eventuali situazioni di conflitto o di disagio che possono comunque costituire una condizione di peggioramento diretto dei sintomi cutanei ma soprattutto una ridotta qualità di vita<sup>28</sup>.

## Conclusioni

La DA negli adolescenti rimane una condizione frequente che non deve essere sottovalutata; per questo anche nelle età precedenti bisogna riconoscere quelle che possono essere le condizioni ed i fattori di rischio che favoriscono la persistenza della DA. Un aspetto rilevante infine è la consapevolezza che nel periodo adolescenziale la presenza disturbante di questa patologia può diventare causa di un disagio psicologico importante che può rappresentare attraverso un circolo a feed back, causa di un aggravamento della stessa.

## Bibliografia

- 1 Girolomoni G, Abeni D, Masini C, et al. *The epidemiology of atopic dermatitis in Italian schoolchildren*. Allergy 2003;58:420-5.
- 2 The International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Worldwide variation in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema: ISAAC*. Lancet 1998;351:1125-32.
- 3 Buggiani G, Ricceri F, Lotti T. *Atopic dermatitis*. Dermatol Ther 2008;21:96-100.
- 4 Peters A, Kellbergere J, Vogelberg C, et al. *Prediction of the incidence, recurrence and persistence of atopic dermatitis in adolescence: a prospective cohort study*. J Allergy Clin Immunol 2010;126:590-5.

- 5 Williams HC. *Eczema across the world: the missing piece of the jigsaw revealed*. J Invest Dermatol 2011;131:12-4.
- 6 Galassi C, De Sario M, Biggeri A, et al. *Changes in prevalence of asthma and allergies among children and adolescents in Italy: 1994-2002*. Pediatrics 2006;117:34-42.
- 7 Ziyab AH, Raza A, Karmaus W, et al. *Trends in eczema in the first 18 years of life: results from the Isle of Wight 1989 birth cohort study*. Clin Exp Allergy 2010;40:1776-84.
- 8 Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, on behalf of the ISAAC Phase Three Study Group. *Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys*. Lancet 2006;368:733-43.
- 9 Smidesang I, Saunes M, Storrø O, et al. *Atopic dermatitis among 2-year olds; high prevalence, but predominantly mild disease – the PACT study, Norway*. Pediatr Dermatol 2008;25:13-8.
- 10 Dirven-Meijer PC, Glazenburg EJ, Mulder PG, et al. *Prevalence of atopic dermatitis in children younger than 4 years in a demarcated area in central Netherlands: the West Veluwe Study Group*. Br J Dermatol 2008;158:846-7.
- 11 Chen W, Mempel M, Schober W, et al. *Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions*. Allergy 2008;63:1418-27.
- 12 Mohrenschlager M, Schafer T, Huss-Marp J, et al. *The course of eczema in children aged 5-7 years and its relation to atopy: differences between boys and girls*. Br J Dermatol 2006;154:505-13.
- 13 Suhyun C, Kim HJ, Oh SH et al. *The influence of pregnancy and menstruation on the deterioration of atopic dermatitis symptoms*. Ann Dermatol 2010;22:180-5.
- 14 Kemmet D, Tidman MJ. *The influence of the menstrual cycle and pregnancy on atopic dermatitis*. Br J Dermatol 1991;125:59-61.
- 15 Weatherhead S, Robson SC, Reynolds NJ. *Eczema in pregnancy*. BMJ 2007;335:152-4.
- 16 Pincus M, Keil T, Rucke M, et al. *Fetal origin of atopic dermatitis*. J Allergy Clin Immunol 2009;125:273-5.
- 17 Ebata T, Itamura R, Aizawa H, et al. *Serum sex hormone levels in adult patients with atopic dermatitis*. J Dermatol 1996;23:603-5.
- 18 Ricci G, Patrizi A, Giannetti A, et al. *Does improvement management of atopic dermatitis influence the appearance of respiratory allergic diseases? A follow-up study*. Clin Mol Allergy 2010;30:8.
- 19 Darabi K, Grim Hostetler S, Bechtel MA. *The role*

- of *Malassezia* in atopic dermatitis affected the head and the neck of adults. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:125-36.
- 20 Ricci G, Bendandi B, Bellini F et al. *Atopic dermatitis: quality of life of young Italian children and their families and correlation with severity score*. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:245-9.
- 21 Zuberbier T, Orlow SJ, Paller AS et al. *Patient perspectives on the management of atopic dermatitis*. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:226-32.
- 22 Slattery MJ, Essex MJ. *Specificity in the association of anxiety, depression and atopic disorders in a community sample of adolescents*. *J Psychiatr Res* 2011;45:788-95.
- 23 Brenninkmeijer EA, Legierse CM, Sillevs Smitt JH et al. *The course of life of patients with childhood atopic dermatitis*. *Pediatr Dermatol* 2009;26:14-22.
- 24 Saunes M, Smidesang I, Holmen TL, et al. *Atopic dermatitis in adolescent boys is associated with greater psychological morbidity compared with girls of the same age: the Young-HUNT study*. *Br J Dermatol* 2007;156:283-8.
- 25 Oh SH, Bae BG, Parck CO, et al. *Association of stress with symptoms of atopic dermatitis*. *Acta Derm Venereol* 2010;90:582-8.
- 26 Pena-Robichaux V, Kvedar JC, Watson AJ. *Text messages as a reminder aid and educational tool in adults and adolescents with atopic dermatitis: a pilot study*. *Dermatol Res Pract* 2010;2010. pii: 894258.
- 27 Wenninger K, Kehrt R, von Rden U et al. *Structured parent education in the management of childhood atopic dermatitis: The Berlin model*. *Patient Educ Couns* 2000;40:253-61.
- 28 Ricci G, Bendandi B, Aiazzi R, et al. *Three years of Italian experience of an educational program for parents of young children affected by atopic dermatitis: improving knowledge produces lower anxiety levels in parents of children with atopic dermatitis*. *Pediatr Dermatol* 2009;26:1-5.

# Confronto diretto tra regime continuo e costagionale di immunoterapia sublinguale nei bambini con allergia alle graminacee: uno studio randomizzato controllato

Giovanni B. Pajno, Lucia Caminiti, Giuseppe Crisafulli, Daniela Vita, Mariella Valenzise, Raffaele De Luca, Giovanni Passalacqua\*

Dipartimento di Pediatria, Unità di Allergologia, Università di Messina; \*Allergologia e Malattie respiratorie, Università di Genova

## Parole chiave

regime continuo, regime costagionale, grass pollen, allergia respiratoria, immunoterapia sublinguale

## Abstract

**Background.** Diversi schemi terapeutici di immunoterapia pre-stagionali, pre-costagionali e continui sono stati proposti e messi in commercio, ma la loro efficacia non è mai stata confrontata. Questo studio di fase IV è stato disegnato per confrontare l'efficacia clinica di una immunoterapia sublinguale (SLIT) continua vs una costagionale per l'allergia alle graminacee per un periodo di tre anni.

**Metodi.** Una popolazione di bambini affetti da rinite/asma da graminacee è stata randomizzata per SLIT somministrata in modo continuo (per tutto l'anno) o per SLIT costagionale. Il trattamento è iniziato ad ottobre 2005 nel gruppo della SLIT continua e a marzo 2006 nel gruppo della SLIT costagionale. I sintomi clinici (da 0 = nessun sintomo a 3 = sintomo severo) e l'assunzione di farmaci sono stati registrati in un diario giornaliero compilato durante il periodo marzo-giugno negli anni 2005 (*baseline*), 2006, 2007, 2008. Ogni anno è stata effettuata una valutazione delle IgE specifiche e delle IgG4.

**Risultati.** Sono stati randomizzati 80 bambini (range di età 8-16) e 72 hanno completato lo studio. Nel primo anno, il punteggio complessivo relativo a sintomi totali + utilizzo dei farmaci è diminuito del 44% nel gruppo con SLIT continua e del 20% nel gruppo con SLIT costagionale ( $p = 0,04$ ). I singoli punteggi per sintomi generali, sintomi polmonari e assunzione di farmaci hanno mostrato una diminuzione più rilevante rispetto al *baseline* nel gruppo trattato con SLIT continua. Nel secondo anno, il punteggio globale è diminuito in entrambi i gruppi senza differenze significative, mentre il punteggio dei sintomi totali è diminuito maggiormente nel gruppo con SLIT continua. Nel terzo anno non c'è stata differenza nei parametri clinici tra i due gruppi. Le IgG4 specifiche erano significativamente maggiori rispetto alla *baseline* a partire dal primo anno nel gruppo con SLIT continua e a partire dal secondo anno nel gruppo con SLIT costagionale.

**Conclusioni.** Nell'allergia ai pollini di graminacee, lo schema terapeutico continuo è più efficace di quello costagionale nel primo anno, mentre negli anni successivi i due regimi sono quasi equivalenti.

L'immunoterapia sublinguale (SLIT) è attualmente accettata come un trattamento sicuro ed efficace per le allergie respiratorie negli adulti e nei bambini. Le prove di efficacia e sicurezza della SLIT derivano da più di 60 trial randomizzati controllati contro placebo, diverse meta-analisi, e numerose survey post-marketing (per una revisione vedere il riferimento bibliografico<sup>1</sup>). Inol-

tre, la SLIT ha dimostrato di essere in grado di conferire una protezione a lungo termine e può avere un effetto preventivo sullo sviluppo dell'asma<sup>2</sup>. Tuttavia, ci sono diversi aspetti pratici della SLIT che devono ancora essere approfonditi, tra cui la dose ottimale di mantenimento, identificata attualmente solo per le graminacee<sup>2</sup>, la compliance<sup>3</sup>, e il regime (o schema) di trattamento

da scegliere, specialmente nel caso di allergie ai pollini. L'efficacia di regimi pre-stagionali, pre-co-stagionali e continui è stata valutata in diversi trial. D'altra parte i trattamenti continui comportano alcuni inconvenienti per i pazienti che hanno sintomi solo durante la stagione dei pollini, e inoltre rappresenterebbero un *peso* economico non trascurabile. A questo proposito, fino ad ora non è stato realizzato un confronto diretto tra regime continuo e regime stagionale. Pertanto, abbiamo disegnato un trial clinico per confrontare l'efficacia (e la sicurezza) della SLIT continua vs la SLIT costagionale in bambini con allergia ai pollini di graminacee, che soffrono di rinocongiuntivite e asma. I cambiamenti rispetto alla *baseline* sono stati confrontati nei due gruppi. Sono stati valutati anche gli eventuali eventi avversi e i parametri immunologici.

## Metodi

### Disegno dello studio

Lo studio di fase IV è stato disegnato come randomizzato, aperto, con due gruppi paralleli. Poiché i due trattamenti sono in commercio e lo studio non aveva l'obiettivo di dimostrare l'efficacia della SLIT in sé, il Comitato Etico non ha dato il permesso di avere un gruppo placebo per 3 anni. I pazienti sono stati arruolati durante la stagione dei pollini del 2005 (periodo di riferimento) e randomizzati (in base a una lista generata da un computer) per ricevere terapia sublinguale continua (CON-SLIT) o costagionale (COS-SLIT) per 3 anni. I parametri clinici e immunologici sono stati valutati all'inizio dello studio e nelle tre stagioni successive. Tutti i genitori hanno firmato un consenso informato. Il coordinatore (LM) aveva in carico la supervisione del paziente ed era responsabile di riportare qualsiasi reazione e/o effetto collaterale.

### Pazienti e diagnosi

Sono stati arruolati solo bambini con allergia respiratoria ai pollini di graminacee. I criteri di inclusione erano: (i) storia di rinocongiuntivite/asma solo durante la stagione dei pollini negli ultimi 2 anni; (ii) controllo non soddisfacente dei sintomi nell'anno precedente, nonostante una terapia basata sulle linee guida; (iii) skin prick test positivo all'estratto di polline di graminacee; e (iv) IgE sierospecifiche verso la Codolina (Timothy, *Phleum Pratense*) di classe  $\geq 2$ . I criteri di esclusione erano: (i) sensibilizzazione ai pollini con stagioni che si sovrappongono (ad esempio Pa-

rietaria o Ulivo); (ii) precedente immunoterapia per graminacee; (iii) FEV<sub>1</sub> al di sotto del 75% del valore predittivo; (iv) di iper-reattività bronchiale aspecifica alla metacolina al di fuori dalla stagione dei pollini [concentrazione di provocazione (PC20) al di sotto di 2mg/ml]; e (v) malattie sistemiche e/o trattamento di patologie croniche con corticosteroidi sistemici. La diagnosi di asma era stabilita sulla base di almeno tre episodi diagnosticati di wheezing o di difficoltà respiratoria durante le due precedenti stagioni dei pollini<sup>5</sup>. Gli skin prick test erano eseguiti in base alle attuali linee guida<sup>6</sup>, usando un pannello di estratti commerciali (Stallergenes SA, Antony Cedex, France).

### Immunoterapia e trattamenti concomitanti

La SLIT continua è cominciata nell'ottobre del 2005 ed è stata portata avanti fino a giugno 2008. La SLIT costagionale è cominciata ogni anno (2006-2008) nei primi giorni della stagione dei pollini ed è stata somministrata fino alla fine di giugno. L'estratto era costituito da un mix di 5 piante: Codolina (Timothy, *Phleum pratense*), Paleo odoroso (Sweet vernal *Anthoxanthum odoratum*), Loietto (Ryegrass *Lolium perenne*), Erba mazzolina (Cock's foot *Dactylis glomerata*) e Fienarola dei prati (Meadow grass, *Poa pratensis*) (Staloral; Stallergenes SA), preparato in fiale alla concentrazione di 300 IR/ml (14 mcg/ml Phl p 5). L'incremento del dosaggio della SLIT durava 6 giorni, quindi la dose di mantenimento di 6 gocce era somministrata per 5 giorni alla settimana. L'aumento delle dosi era realizzato sotto la supervisione di un medico. Nel caso di effetti collaterali, la dose era opportunamente ritardata o ridotta. I pazienti o i genitori erano contattati regolarmente ogni due mesi per verificare la *compliance*, e le visite di controllo erano effettuate ogni 4 mesi.

I trattamenti permessi erano: collirio di nedocromil sodio tre volte al giorno, desloratadina (una compressa o 5 ml di sciroppo al giorno), levocabastina intranasale e salbutamolo per via inalatoria al bisogno. I pazienti/i genitori erano istruiti ad usare le terapie regolarmente per controllare i sintomi. Nel caso di sintomi gravi, era possibile effettuare una terapia di prednisone compresse per 5 giorni (1 mg/kg).

### Valutazione clinica

I sintomi sono stati registrati giornalmente da Marzo a Giugno. La stagione 2005 è stata considerata come periodo di riferimento per i confronti succes-

sivi. La gravità dei sintomi è stata classificata da 0 a 3 per: sintomi polmonari (dispnea, tosse, wheezing, senso di costrizione toracica), sintomi nasali (starnuti, ostruzione, rinorrea), sintomi oculari (prurito, arrossamento, lacrimazione, gonfiore). Relativamente al trattamento farmacologico, è stato dato un punteggio di un punto per ogni somministrazione locale (gocce per gli occhi di nedocromil, antistaminico intranasale, salbutamolo per via inalatoria) e due punti per ogni somministrazione sistemica (desloratadine e prednisone). La somma del punteggio dei sintomi più il punteggio relativo alla terapia (SMS, *symptoms plus medication score*) è stata utilizzata per l'analisi. I punteggi sono stati inoltre analizzati separatamente. Alla fine di ogni stagione, i medici e i pazienti hanno fornito una valutazione complessiva dei loro sintomi, confrontati alla stagione precedente, usando una scala VAS (Visual analogue scale) da +3 = decisamente migliore a -3 = decisamente peggiore. I bollettini dei pollini dell'area di Messina sono stati ottenuti dal servizio locale di aerobiologia ed espressi come media settimanale di grani di polvere per metro cubo di aria. È stata usata una trappola per pollini Burkard (VPPS 2000; Lanzoni, Bologna, Italia).

### Parametri immunologici

Sono stati prelevati campioni di siero per la misurazione di anticorpi specifici prima della randomizzazione e alla fine di ogni stagione. Anticorpi IgE e IgG4 specifici per la Cedolina (*Phleum Pratense*) sono stati determinati con il metodo ImmunoCAP (Pharmacia, Uppsala, Sweden). I risultati erano espressi in kU/l per le IgE e in µg/ml per Ig4.

### Analisi statistica

Il campione è stato determinato in base all'SMS, considerando una differenza di proporzioni tra i trattamenti del 25% (scelta arbitrariamente), un livello di significatività di  $\alpha = 0,05$  e un potere di  $1-\beta = 0,8$ . Pertanto, erano richiesti per ciascun braccio almeno 30 soggetti che completassero la terza stagione dei pollini di graminacee. È stato usato il test Mann-Whitney two-tailed per confrontare le riduzioni percentuali di sintomi/assunzione di terapie rispetto ai valori nel periodo di arruolamento – *baseline* in ogni gruppo. Gli stessi test sono stati usati per analizzare le IgE specifiche e le IgG4. I valori di  $p < 0,05$  erano considerati significativi.

## Risultati

### Pazienti

80 bambini (43 maschi, età media 12 anni, range 8-16 anni) sono stati arruolati e allocati in modo randomizzato nei due gruppi, che risultavano omogenei, come riportato in Tabella I. 18 pazienti presentavano skin test positivi agli acari, ma sono stati inclusi in quanto non avevano presentato sintomi clinici perenni e in autunno il loro PC20 era  $> 2\text{mg/ml}$ . La conta dei pollini era simile nel 2005, 2006, 2007 e 2008 (Fig. 1).

72 degli 80 bambini (90%) hanno completato lo studio. Nel gruppo SLIT costagionale ci sono stati 5 abbandoni, di cui 4 per reazioni avverse. Nel gruppo della SLIT continua ci sono stati 3 abbandoni di cui 1 per dolori addominali ricorrenti. Tutti i pazienti che hanno completato lo studio avevano l'intero set di dati. In 3 pazienti con SLIT continua e in 4 pazienti con SLIT costagionale è stato necessario ridurre la dose di mantenimento per la persistenza di effetti collaterali locali.

### Efficacia clinica

Al di fuori della stagione dei pollini, tutti i pazienti erano asintomatici e non usavano farmaci. Durante la

Tab. I. Dati demografici e clinici dei pazienti.

	Trattamento	
	Immunoterapia sublinguale continua (CON-SLIT)	Immunoterapia sublinguale costagionale (COS-SLIT)
Numero totale di pazienti	40	40
Femmina	16	21
Maschio	24	19
Età (media in anni)	11	12
Età (range in anni)	8-16	8-16
Durata media di allergia (anni)	5,2	4,10
Monosensibilizzato alle graminacee	30	32
Asma intermittente	26	28
Asma persistente severo	14	12
Persi al follow up	3	5
IgE specifiche (kU/l), mediana, e IQR	11,2 (2,3-15,1)	9,9 (2,9-14,9)
IgG4 specifiche (lg/ml), median, e IQR	0,9 (0,2-2,1)	0,8 (0,1-1,8)

SLIT, immunoterapia sublinguale

SLIT costagionale vs continua nei bambini

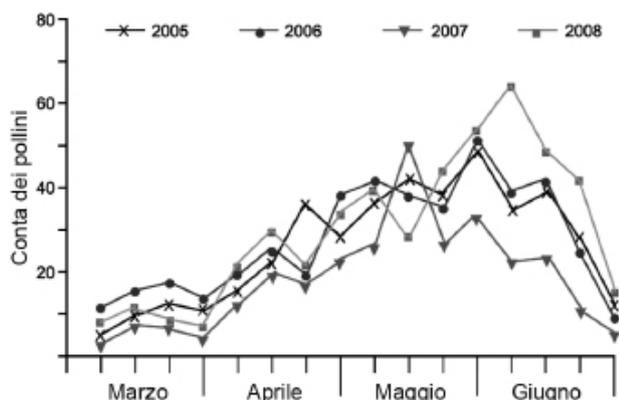


Fig. 1. Conta settimanale dei pollini per il 2005, 2006, 2007 e 2008.

stagione dei pollini 2006, nel gruppo con SLIT continua i punteggi relativi ai sintomitotali, all'uso dei farmaci, e ai sintomi polmonari sono stati meno significativi rispetto al periodo di riferimento- *baseline* ( $p = 0,001, 0,007, e 0,02$ , rispettivamente). Nel gruppo con SLIT costagionale è stata osservata una riduzione significativa rispetto al periodo di riferimento solo per i punteggi dell'uso dei farmaci ( $p = 0,05$ ). Confrontando i due gruppi nel 2005 e nel 2006 (Fig. 2), l'SMS era ridotto del 44% nei pazienti con SLIT continua e del 20% nei pazienti con SLIT stagionale ( $p = 0,04$ ). I punteggi dei sintomi totali si erano ridotti del 39% nel gruppo con SLIT continua e del 15% nel gruppo con SLIT costagionale ( $p = 0,02$ ), l'utilizzo dei farmaci del 60% e del 18% rispettivamente ( $p = 0,03$ ) e i sintomi polmonari del 72% nel gruppo

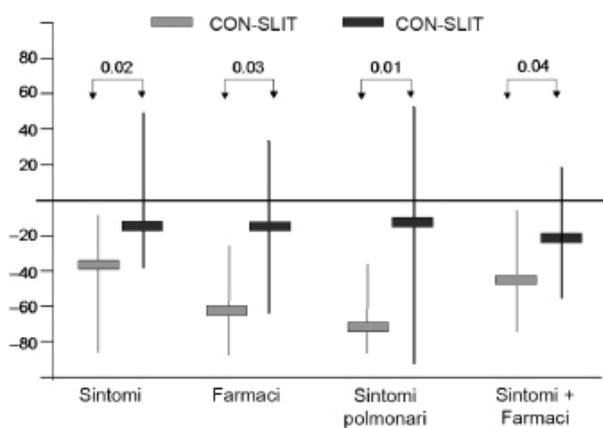


Fig. 2. Riduzione percentuale (intervallo medio e interquartile) rispetto al *baseline* per il punteggio dei sintomi e della terapia farmacologica (SMS); per il punteggio dei sintomi totali, per il punteggio dell'uso dei farmaci, e per i sintomi polmonari nel primo anno di trattamento.

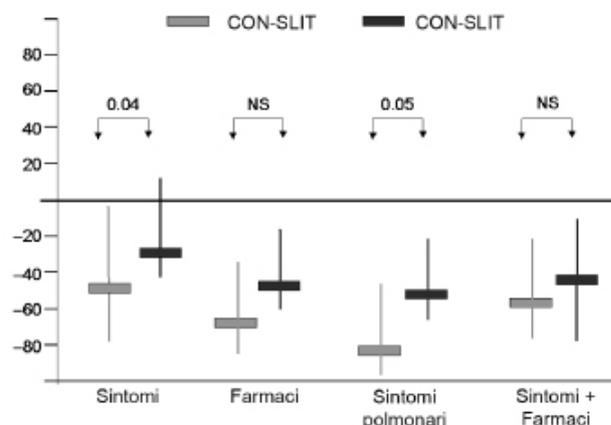


Fig. 3. Riduzione percentuale (intervallo medio e interquartile) rispetto al *baseline* per il punteggio dei sintomi e della terapia farmacologica (SMS), per il punteggio dei sintomi totali, per il punteggio dell'uso dei farmaci, e per i sintomi polmonari al secondo anno di trattamento.

con SLIT continua e dell'11% nel gruppo con SLIT costagionale ( $p < 0,01$ ). Nel 2007 (Fig. 3) i punteggi SMS sono diminuiti rispetto al periodo di riferimento del 59% nel gruppo con SLIT continua e del 45% nel gruppo con SLIT costagionale, senza nessuna differenza significativa tra i gruppi.

I punteggi dei sintomi totali si sono ridotti del 51% nel gruppo con SLIT continua e del 34% in quelli con SLIT costagionale ( $p = 0,04$ ), i punteggi relativi ai farmaci sono scesi del 72% e del 49%, rispettivamente ( $p = ns$ ), e i sintomi polmonari si sono ridotti dell'88% nella SLIT continua in confronto al 53% del gruppo con SLIT costagionale ( $p = 0,05$ ). Durante il terzo anno, tra i due gruppi non sono state trovate differenze significa-

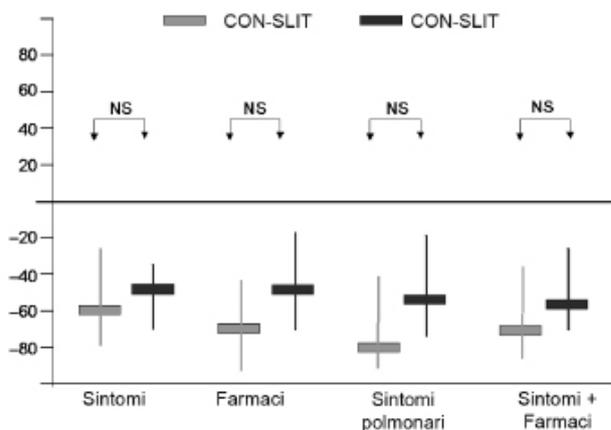


Fig. 4. Riduzione percentuale (intervallo medio e interquartile) rispetto al *baseline* per il punteggio dei sintomi e della terapia farmacologica (SMS), per il punteggio dei sintomi totali, per il punteggio dell'uso dei farmaci, e per i sintomi polmonari al terzo anno di trattamento.

tive nell'SMS, nei sintomi totali, nei sintomi polmonari, e nel punteggio relativo all'assunzione di farmaci, che sono diminuiti dal 45% all'80% partenza rispetto alla *baseline* (Fig. 4).

Tutti i pazienti hanno riportato un miglioramento percepito alla fine di ogni stagione, e lo stesso è valso per la valutazione da parte del medico (Fig. 5).

### Parametri immunologici

Le IgE specifiche per la Codolina (*Phleum pratense*) sono rimaste invariate per tutto il periodo dello studio, eccetto che per il primo anno, quando un aumento significativo è stato osservato esclusivamente nel gruppo della SLIT continua (dati non pubblicati). Si è osservato un aumento delle IgG4 specifiche ri-

spetto alla *baseline* nel gruppo con SLIT continua fin dalla prima stagione ( $p < 0,05$ ), mantenuto negli anni successivi. Nel gruppo della SLIT costagionale, l'aumento rispetto al periodo di riferimento è diventato significativo solo nella seconda stagione ( $p < 0,05$ ). Il confronto tra gruppi ha mostrato una differenza significativa a favore della SLIT continua nel primo e nel secondo anno, e nessuna differenza al terzo anno (Tab. II).

### Discussione

Negli ultimi anni, la SLIT è stata studiata approfonditamente per stabilirne l'efficacia clinica. Dai suddetti grandi trials risulta chiaro che la SLIT causa un miglioramento dei sintomi invariabilmente superiore al

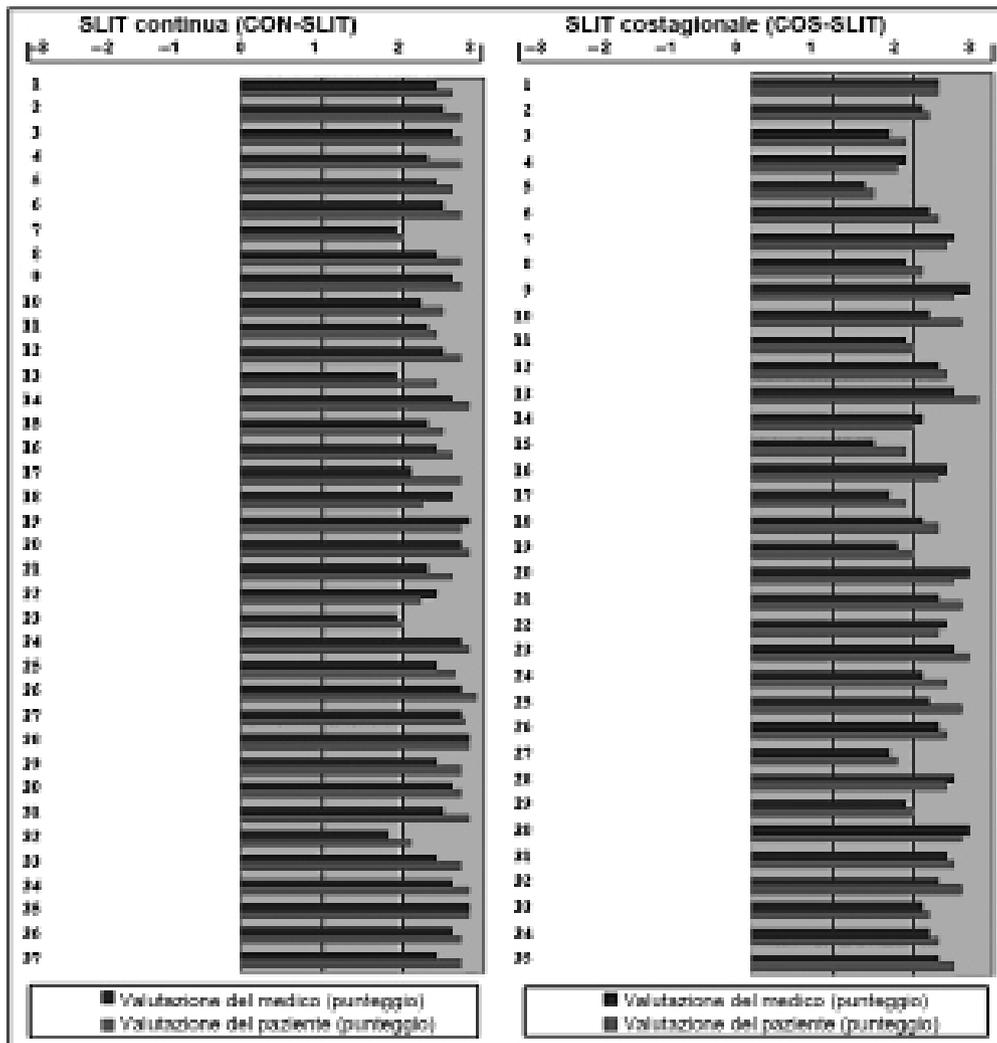


Fig. 5. Risultati paziente per paziente dell'autovalutazione e della valutazione del medico (scala VAS) dell'efficacia totale dell'immunoterapia sublinguale (SLIT). Le barre rappresentano la media delle tre stagioni.

**Tab. II.** Cambiamento delle concentrazioni sieriche nelle IgG4 nel periodo dello studio µg/ml: confronti inter-gruppo.

	CON-SLIT		COS-SLIT		inter-gruppo
	Mediana	IQR	Mediana	IQR	p
Baseline	0,9	0,2-2,1	0,8	0,1-1,8	0,278
Stag. 1	4,2	0,8-7,1	0,9	0,3-2,1	<b>0,02</b>
Stag. 2	9,3	2,8-18,5	2,9	0,6-5,2	<b>0,001</b>
Stag. 3	22,7	3,8-46,4	11,9	2,5-19,3	0,134

SLIT, immunoterapia sublinguale

20% vs. placebo, accettato come una soglia di ragionevole efficacia. Riguardo al regime di mantenimento, l'efficacia della SLIT con i vaccini contro i pollini di graminacee è stata dimostrata con trattamenti stagionali, pre-costagionali e continui. Il problema del migliore regime di mantenimento è di importanza cruciale per i clinici. Infatti, un regime continuo può porre problemi di *compliance* e i pazienti potrebbero essere riluttanti ad assumere terapie quando sono asintomatici, fuori dalla stagione dei pollini. Un trattamento continuo comporta un costo economico rilevante, e questo è un aspetto particolarmente importante in paesi dove la SLIT non viene rimborsata. Inoltre, non è chiaro se un trattamento continuo è più efficace di uno intermittente nel produrre cambiamenti immunologici, che sono probabilmente associati agli effetti a lungo termine e preventivi. Tuttavia, finora non è stato mai fatto un confronto diretto tra regime continuo e stagionale (sia costagionale sia pre-costagionale). Pertanto abbiamo realizzato questo *trial* per confrontare i regimi di mantenimento continui e stagionali da un punto di vista clinico. Poiché gli effetti clinici della SLIT sembrano aumentare nel tempo<sup>7,8</sup>, abbiamo pianificato un periodo di osservazione di 3 anni, per apprezzare meglio questi effetti. Lo studio non era controllato verso placebo, perché non aveva lo sco-

po di dimostrare l'efficacia della SLIT, e il Comitato Etico non aveva accettato il trattamento di un gruppo in cieco e con placebo per uno studio di fase IV di confronto tra due trattamenti già dimostrati come efficaci. I nostri dati indicano che nei bambini con allergia respiratoria stagionale il trattamento continuo (con inizio pre stagionale) con una SLIT per pollini delle graminacee funziona meglio nel primo anno rispetto al trattamento stagionale. La differenza tra i due schemi o regimi terapeutici è rimasta significativa anche quando i sintomi di asma e i punteggi relativi all'assunzione di farmaci sono stati analizzati separatamente. D'altra parte, il trattamento stagionale ha raggiunto un'efficacia simile a quella del regime continuo a partire dalla seconda stagione dei pollini, e anche nel terzo anno di trattamento l'efficacia è stata simile nei due gruppi. Questo può essere spiegato dal fatto che il gruppo con trattato SLIT continua ha ricevuto anche un trattamento prestagionale<sup>9</sup>. A questo proposito, una recente meta-analisi<sup>10</sup> sulla SLIT per graminacee ha evidenziato che l'efficacia è maggiore se il trattamento ha una durata superiore a 12 mesi. La SLIT è stata ben tollerata dalla maggioranza dei pazienti, anche se gli effetti collaterali locali (prurito/bruciore alla bocca/sintomi gastrointestinali) sono stati frequenti. In cinque casi, sintomi locali hanno costretto all'interruzione della SLIT. Per quanto riguarda i parametri immunologici, le IgG4 specifiche sono aumentate nel gruppo con SLIT continua fin dal primo anno, mentre un aumento significativo è stato osservato nel gruppo della SLIT cos-tagionale dopo la seconda stagione di trattamento.

In conclusione, si può asserire che per raggiungere un rapido miglioramento dei sintomi stagionali causati dal polline di Graminacee un regime continuo (pre-costagionale) dovrebbe essere adottato come prima opzione terapeutica; nel tempo un regime cos-tagionale potrebbe rappresentare una valida alternativa.

## Bibliografia

1. Bousquet PJ, Durham SR, Cox L, et al. *Sublingual immunotherapy: WAO Position Paper 2009*. Canonica GW et al. eds. Allergy 2009;64(Suppl 91):3-11.
2. Canonica GW, Passalacqua G. *Disease modifying effect and economic implications of Sublingual immunotherapy*. J Allergy Clin Immunol 2011;127:44-5.
3. Senna G, Ridolo E, Calderon M, et al. *Evidence of adherence to allergen-specific immunotherapy*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9:544-8.
4. Lombardi C, Incorvaia C, Braga M, et al. *Administration regimens for sublingual immunotherapy: what do we know*. Allergy 2009;64:849-54.
5. Global Initiative on Asthma Management (GINA Guidelines). <http://www.ginasthma.org>.
6. Dreborg S, Frew A. *Position paper: allergen standardization and skin tests*. Allergy 1993;48(Suppl.14):49-82.
7. Canonica GW, Baena Cagnani C, Bousquet J, et al. *Recommendations for standardization of clinical*

- trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007;62:317-24.
8. Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:131-8.
9. Calderon MA, Birk AO, Andersen JS, et al. Prolonged preseasonal treatment phase with Grazax sublingual immunotherapy increases clinical efficacy. *Allergy* 2007;62:958-61.
10. Di Bona D, Plaia A, Scafidi V, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:558-66.

# Screening neonatale dell'immunodeficienza severa combinata da deficit di adenosina deaminasi (ADA-SCID)

Clementina Canessa, Francesca Lippi, Leila Bianchi, Chiara Azzari



Parole chiave: ADA-SCID, screening neonatale, spettrometria di massa

---

## Abstract

Il deficit di adenosina-deaminasi rappresenta una delle più comuni forme di immunodeficienza severa combinata. Se non viene diagnosticato precocemente, i pazienti vanno incontro nei primi mesi di vita a gravi infezioni a decorso prolungato, spesso da germi opportunisti, che si associano ad alta mortalità. Tutte le terapie disponibili sono inoltre efficaci solo se effettuate precocemente. Tale difetto quindi, come le altre immunodeficienze congenite gravi, presenta tutte le caratteristiche per essere sottoposto a screening neonatale.

La spettrometria di massa, tecnica già utilizzata per individuare numerosi errori congeniti del metabolismo, è in grado di evidenziare tale difetto alla nascita, in quanto rileva l'aumento dei metaboliti che si accumulano a monte del difetto. Il metodo è applicabile sullo spot di sangue neonatale che si preleva per eseguire gli altri screening; inoltre presenta un'altissima sensibilità e un costo molto basso. Costituisce quindi un valido metodo di diagnosi precoce di tale patologia, facilmente inseribile nei programmi di screening neonatale di popolazione.

## Introduzione

Lo screening in medicina rappresenta il principale e più prezioso intervento di prevenzione secondaria di una patologia. Quando applicabile infatti, determina un impatto enorme sulla storia naturale della malattia, influenzando sulla risposta al trattamento e sulla prognosi. Le immunodeficienze severe combinate sono malattie rare, caratterizzate da un grave difetto congenito del sistema immunitario, associate a cattiva prognosi se non prontamente riconosciute.

Recentemente, grazie allo sviluppo di metodiche diagnostiche sempre più sofisticate ed accurate, sono

state considerate eleggibili per un programma di screening.

---

## SCID da deficit di adenosina-deaminasi (ADA-SCID)

Il difetto congenito di adenosina deaminasi (ADA) è una forma fatale autosomica recessiva di immunodeficienza severa combinata (SCID). Le SCID rappresentano un gruppo di immunodeficienze primitive caratterizzate da un importante difetto a carico dei linfociti

Dipartimento di Scienze per la Salute della Donna e del Bambino Sezione Pediatria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Anna Meyer

c.canessa@meyer.it

*Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.*

T, variabilmente associato ad un deficit delle cellule B e NK. Esistono più di 20 tipi di SCID, determinate da difetti eterogenei a carico dei diversi geni coinvolti nello sviluppo, nella differenziazione e nella funzione delle varie componenti del sistema immunitario <sup>1</sup>.

L'ADA è un enzima della via del metabolismo delle purine che catalizza la deaminazione dell'adenosina e 2'-deossadenosina a inosina e 2'-deossinosina, rispettivamente. Nella forma classica ad esordio precoce (85-90% dei casi), l'enzima è totalmente assente e si verifica un accumulo dei metaboliti a monte del difetto. Questo avviene potenzialmente in tutte le cellule dell'organismo, ma gli effetti tossici maggiori si verificano nelle cellule del sistema immunitario. Infatti il fenotipo classico comprende un grave difetto immunologico con assenza di entrambe le componenti umorale e cellulare <sup>2</sup>. Questa forma, se non trattata precocemente, è rapidamente fatale: i pazienti si ammalano fin dai primi mesi di vita di infezioni gravi, spesso dovute a germi opportunisti, con un alto tasso di complicanze. Possono presentare inoltre un danno permanente a carico di altri organi ed apparati, come il sistema nervoso centrale, con difetti dello sviluppo neuromotorio o sordità neurosensoriale, e il fegato, o anomalie scheletriche <sup>3</sup>.

L'incidenza dell'ADA-SCID è stimata tra 1:375.000 e 1:660.000 nati vivi e rappresenta dal 15 al 20% di tutte le SCID <sup>2</sup>. Questa è tuttavia una sottostima, in quanto i casi in cui la morte avviene molto precocemente spesso non vengono diagnosticati; inoltre è sicuramente più alta nei paesi ad alto tasso di consanguineità <sup>4</sup>.

Esiste poi una forma di malattia late-onset o ad esordio tardivo che costituisce probabilmente il 40% dei casi e si associa ad un'immunodeficienza a decorso più insidioso, con infezioni gravi ricorrenti, segni di disregolazione immunitaria oltre a danno epatico e neurologico <sup>5,6</sup>. L'incidenza di questi casi è probabilmente ancor più sottostimata <sup>5</sup>.

La diagnosi ipotizzata su base clinica, è confermata tramite dosaggio dei metaboliti tossici di ADA nelle urine e dalla dimostrazione di una ridotta attività enzimatica nelle cellule del sangue <sup>7</sup>. Esiste una correlazione diretta tra la gravità delle manifestazioni cliniche e i livelli dei metaboliti nel sangue e nelle urine.

Spesso purtroppo il sospetto di immunodeficienza sorge in seguito al primo episodio infettivo importante, con il rischio che questo abbia già determinato esiti permanenti.

Infatti, come nelle altre forme di SCID, i pazienti affetti sono apparentemente sani alla nascita, e solo

in seguito presentano infezioni gravi, a decorso prolungato o complicate. Se fossero diagnosticati prima dell'esordio delle infezioni, la sopravvivenza sarebbe maggiore, in quanto tutte le terapie disponibili sono tanto più efficaci quanto più precocemente vengono instaurate.

Attualmente esistono varie opzioni terapeutiche: oltre al trapianto di cellule staminali emopoietiche, è disponibile la terapia enzimatica sostitutiva <sup>8</sup>; inoltre la terapia genica ha già dato buoni risultati <sup>9</sup>.

---

### Screening neonatale di ADA-SCID

Date queste premesse, l'ADA-SCID, come le altre immunodeficienze severe combinate, presenta tutte le caratteristiche necessarie per essere inclusa in un programma di screening neonatale: l'alta mortalità e morbidità, la possibilità di cura in caso di riconoscimento precoce, la presenza di una prima fase asintomatica, in cui poter identificare la malattia, la presenza di marcatori sicuri che individuino la malattia <sup>10</sup>.

Infatti recentemente l'*Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children* ha dichiarato le SCID meritevoli di screening neonatale di popolazione, e già in alcuni stati americani sono state inserite nei relativi programmi <sup>11</sup>.

Data però la rarità di tali patologie, è auspicabile che il test adottato per la diagnosi precoce sia unico per tutte le forme, applicabile a tutta la popolazione e/o così poco costoso da risultare economicamente vantaggioso.

### Metodi di screening tradizionali

Nel corso degli anni sono stati proposti vari metodi in grado di identificare alla nascita un difetto grave del sistema immunitario, che fossero applicabili a tutti i tipi di SCID.

Tutte le forme hanno in comune una produzione assente o estremamente bassa di linfociti T nel timo, che si associa ad un difetto variabile di linfociti B e/o NK <sup>1</sup>. Per tale motivo molti dei test mirano ad evidenziare la linfopenia e la mancanza dei linfociti T. Una delle prime proposte era l'esecuzione dell'emocromo nei primi giorni di vita: il costo del test è minimo e potrebbe quindi risultare vantaggioso. Non tutte le SCID però hanno un difetto numerico dei linfociti T; in alcuni casi, nonostante un numero normale o quasi normale di cellule, la loro funzione può essere fortemente deficitaria dando così luogo a falsi negativi. È stato ipotizzato

quindi di alzare il cut-off dei globuli bianchi (da 2800 a 5000/mm<sup>3</sup>); in tal modo però la specificità si ridurrebbe drasticamente, con un aumento eccessivo di casi falsi positivi<sup>12</sup>. Un altro limite è la difficoltà organizzativa: ogni neonato dovrebbe essere sottoposto ad un prelievo di sangue venoso o capillare.

Inoltre, perché una procedura possa essere inserita nel programma di screening neonatale routinario, deve essere compatibile con le metodiche già in uso, che si basano, oggi, sulla raccolta, nel II giorno di vita di una goccia di sangue prelevata dal calcagno ed assorbita su un cartoncino di Guthrie (dried blood spot o DBS).

Un altro test proposto è il dosaggio dell'IL-7: si tratta di una citochina il cui valore aumenta in tutti i pazienti con difetto di cellule T; l'IL-7 può essere misurata anche mediante eluizione dal DBS. Tuttavia, in caso di riscontro di valori aumentati, è necessaria comunque una conferma mediante analisi più specifica<sup>11,12-14</sup>.

Vari altri test sono stati ipotizzati, tra cui l'analisi di markers antigenici delle cellule T mediante luminex o analisi genetiche su frammenti di DNA<sup>11,12-14</sup>.

Tuttavia nessuno di questi si integra con le procedure di screening neonatale che già si effettuano nei diversi paesi del mondo.

Finora l'unico metodo che ha mostrato adeguata sensibilità e specificità è il dosaggio dei T-cell receptor gene excision circles (TREC) <sup>15</sup>.

I TREC sono piccoli frammenti circolari di DNA che si formano, come prodotto collaterale, durante la normale differenziazione delle cellule T nel timo, quando avviene il riarrangiamento del T-cell receptor (TCR)<sup>16</sup>. La formazione del TCR avviene a partire da un DNA che contiene numerosi loci V,D,J. Il TCR "maturo" invece, deve contenere soltanto uno specifico locus di ognuno dei tre tipi. Durante la differenziazione del linfocita T avviene tale "ricombinazione" e tutto il restante DNA (relativo ai loci V, D e J non utilizzati) viene quindi fisiologicamente espulso. Nella cellula T si accumula quindi una grande quantità di DNA "di scarto", che costituisce i TREC. Questi sono stabili, in quanto privi di un'estremità di DNA libero aggredibile dagli enzimi digestivi; inoltre non si moltiplicano durante la divisione cellulare cosicché la loro presenza è utile per individuare i recenti emigranti timici, cioè le cellule appena "uscite" dal timo<sup>1</sup>.

Si deve considerare che il loro numero nel sangue periferico diminuisce con l'età in quanto le cellule T "nuove" emigrate dal timo vengono diluite da quelle che sono già andate incontro a mitosi. Infatti mentre i

neonati sani hanno un alto tasso di cellule T "nuove", pari al 10% della conta totale di cellule T, i bambini più grandi e gli adulti hanno una quota progressivamente inferiore<sup>1</sup>.

È evidente che i TREC sono presenti soltanto quando il processo di ricombinazione avviene normalmente e quando la funzione del timo è intatta.

Nei bambini affetti da SCID invece fin dalla nascita sono assenti o estremamente bassi.

È possibile dosare il numero di copie dei TREC mediante una *Polymerase Chain Reaction* (PCR) quantitativa che si può applicare in maniera affidabile sul DBS.

Tuttavia tale metodo presenta dei limiti: non è privo di falsi positivi; infatti in bambini fortemente prematuri e in pazienti con infezione in corso, il numero dei TREC può risultare significativamente più basso del normale, pur in assenza di un difetto del sistema immunitario. In questi casi sarà necessario eseguire un altro esame di controllo per confermare o escludere la presenza di SCID<sup>15,17</sup>.

In alcuni pazienti poi i livelli di TREC possono non risultare francamente patologici nei primi giorni di vita (cioè al momento della raccolta del DBS) ma ridursi poi progressivamente nell'arco di un mese<sup>16</sup>.

Inoltre il metodo ha un elevato costo, che non può essere sostenuto da tutti i paesi: secondo vari studi, il singolo test (e quindi lo studio di un singolo paziente) non può costare meno di alcuni euro (4-8 €, a seconda del metodo)<sup>18,19</sup>. A questo si deve aggiungere il costo delle apparecchiature e del personale che sono diverse da quelle oggi utilizzate per gli altri screening neonatali e il costo, non indifferente, dei richiami dei soggetti falsamente positivi.

### **Un nuovo metodo di screening per il deficit di ADA: la spettrometria di massa**

Nel caso di SCID da deficit di ADA, il nostro gruppo ha ipotizzato un metodo di screening alternativo, in grado di superare i limiti del dosaggio dei TREC.

In tale difetto i due metaboliti adenosina e deossiadenosina sono già presenti alla nascita in grande quantità nel sangue periferico.

È stata quindi formulata l'ipotesi di poterli individuare nei DBS utilizzando la spettrometria di massa, cioè lo stesso metodo con cui oggi, nella maggior parte dei paesi del mondo, si effettua lo screening neonatale degli errori congeniti del metabolismo.

Per verificare la sensibilità e specificità di tale metodo e la sua fattibilità in un contesto di screening, sono sta-

ti confrontati i livelli dei metaboliti sui DBS di 4 pazienti affetti da ADA-SCID confermata geneticamente con più di 12000 DBS di neonati sani. È stato dimostrato che la deossiadenosina è assolutamente assente nei soggetti sani mentre raggiunge livelli di 1000 volte superiori al cut-off nei pazienti con ADA-SCID; i livelli di adenosina sono oltre 30 volte più elevati nei pazienti affetti rispetto ai controlli sani (Fig. 1).

Il test ha mostrato un'altissima specificità e sensibilità. In effetti, non è stato trovato alcun falso positivo <sup>20</sup>.

È estremamente affidabile e riproducibile, facile da effettuare e in grado di fornire una risposta nel giro di 1-2 giorni.

Inoltre il suo costo è bassissimo (circa 0,01 € a paziente testato), in quanto viene effettuato sullo stesso DBS raccolto routinariamente alla nascita, utilizza le stesse apparecchiature già in uso per gli altri screening neonatali e non richiede altro personale oltre quello già utilizzato per lo screening routinario.

Tutte queste caratteristiche ne fanno un buon candidato per essere inserito nei programmi di screening neonatale dei diversi paesi.

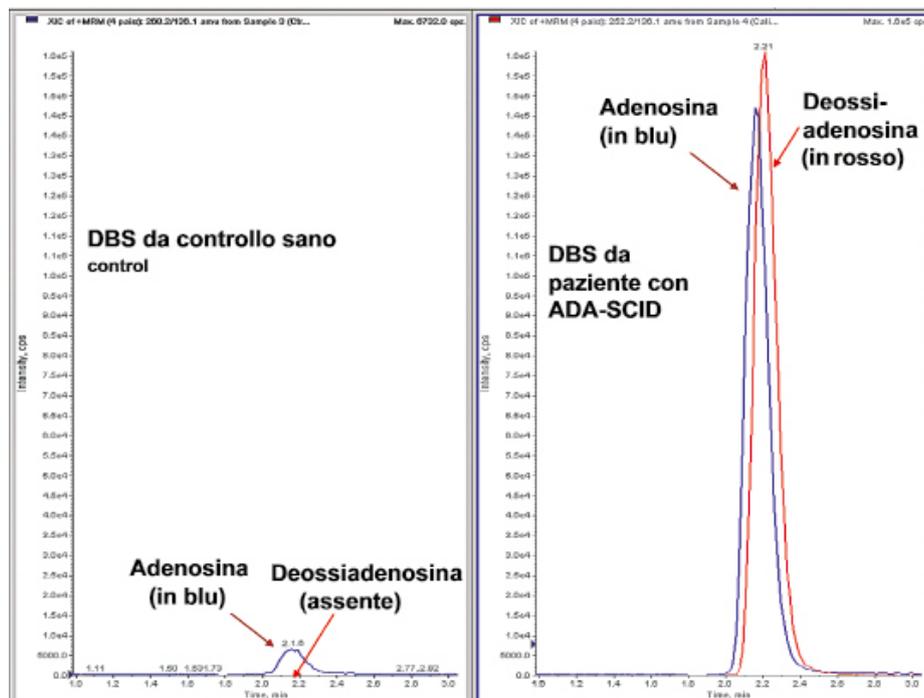
Lo stesso metodo è applicabile anche nel caso di deficit di purina-nucleoside-fosforilasi (PNP-SCID), in cui fin dalla nascita si accumulano nel sangue guanosina, inosina e i loro deossi-derivati.

Nelle regioni Toscana e Umbria è partito, dal 2011, uno studio pilota di screening neonatale per SCID do-

vuto a difetto di ADA o PNP. Il costo dello screening per tutti i bambini di Toscana e Umbria (circa 45.000 nati l'anno) si aggira dunque sui 450 € in totale all'anno. Non ci sono stati fino ad oggi (oltre 50.000 campioni testati) costi diretti o indiretti associati al richiamo dei pazienti per falsa positività.

Anche se l'ADA-SCID è una malattia rara, dal punto di vista economico tale metodo di screening è indubbiamente vantaggioso. Infatti, assumendo per la Toscana la frequenza descritta per i casi di early-onset (paria 1:375.000), il costo per individuare un paziente alla nascita sarebbe di 3750 euro. Tale cifra è sicuramente inferiore a quella che il sistema sanitario spenderebbe per il primo ricovero, le cure intensive e il trattamento delle sequele di un paziente diagnosticato più tardi. Dati preliminari ottenuti in regione Toscana sembrano però dimostrare che l'incidenza del difetto di ADA sia molto più frequente, aggirandosi su 1:60.000 nati circa. In questo caso il costo speso per diagnosticare ogni caso si aggirerebbe sui 600€ circa.

Dato il bassissimo costo di applicazione e il fatto che viene effettuato con la stessa tecnologia già utilizzata per lo screening routinario (di fenilchetonuria ed ipotiroidismo, ad esempio), il metodo può essere introdotto facilmente nelle realtà che non dispongono di fondi sufficienti ad uno screening su base genetica (TREC).



**Fig. 1.** Screening neonatale di ADA-SCID mediante spettrometria di massa. Concentrazioni dei metaboliti in un paziente con ADA-SCID (a dx) e in un controllo sano (a sx). Risultati ottenuti da cartoncino di Guthrie (DBS).

---

## Conclusioni

In conclusione, il dosaggio dei metaboliti ADA su spot di sangue neonatale mediante spettrometria di massa rappresenta un metodo estremamente sensibile, che potrebbe essere inserito nei programmi di screening neonatale di popolazione per diagnosticare precocemente una delle forme più frequenti di SCID ad un costo irrisorio.

---

## Bibliografia

- 1 Puck JM. *The case for newborn screening for severe combined immunodeficiency and related disorders*. Ann NY Acad Sci 2011;1246:108-17.
- 2 Sauer AV, Aiuti A. *New insights into the pathogenesis of adenosine deaminase- severe combined immunodeficiency and progress in gene therapy*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009;9:496-502.
- 3 Booth C, Hershfield M, Notarangelo L, et al. *Management options for adenosine deaminase deficiency; proceedings of the EBMT satellite workshop (Hamburg, March 2006)*. Clin Immunol 2007;123:139-47.
- 4 Sanchez JJ, Monaghan G, Børsting C, et al. *Carrier frequency of a nonsense mutation in the adenosine deaminase (ADA) gene implies a high incidence of ADA-deficient severe combined immunodeficiency (SCID) in Somalia and a single, common haplotype indicates common ancestry*. Ann Hum Genet 2007;71:336-47.
- 5 Arredondo-Vega FX, Santisteban I, Daniels S, et al. *Adenosine deaminase deficiency: genotype-phenotype correlations based on expressed activity of 29 mutant alleles*. Am J Hum Genet 1998;63:1049-59.
- 6 Felgentreff K, Perez-Becker R, Speckmann C, et al. *Clinical and immunological manifestations of patients with atypical severe combined immunodeficiency*. Clin Immunol 2011;141:73-82.
- 7 Hershfield MS, Mitchell BS. *Immunodeficiency diseases caused by adenosine deaminase deficiency and purine nucleoside phosphorylase deficiency*. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill 1995, pp. 1725-1768.
- 8 Gaspar HB, Aiuti A, Porta F, et al. *How I treat ADA deficiency*. Blood 2009; 114:3524-32.
- 9 Montie-Equihua CA, Thrasher AJ, Gaspar HB. *Gene Therapy for severe combined immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency*. Curr Gene Ther 2012;12:57-65.
- 10 Wilson JMG, Jungner G. *Principles and practices of screening for disease*. WHO Report n.34, 1968. [http://whqlibdoc.who.int/php/WHO\\_PHP\\_34.pdf](http://whqlibdoc.who.int/php/WHO_PHP_34.pdf).
- 11 HRSA – Health Resources and Services Administration. *Secretary's Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children*. Resolution from the 20<sup>th</sup> meeting, Washington DC, January 22, 2010. <http://www.hrsa.gov/heritabledisorderscommittee/>
- 12 Lipstein EA, Vorono S, Browning MF et al. *Systematic evidence of newborn screening and treatment of severe combined immunodeficiency*. Pediatrics 2010; 125:e1226-e1235.
- 13 Baker MW, Grossman WJ, Laessig RH et al., *Development of a routine newborn screening protocol for severe combined immunodeficiency*. J Allergy Clin Immunol 2009;124:522-7.
- 14 Puck JM. *Population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency: steps toward implementation*. J Allergy Clin Immunol 2007;120:760-8.
- 15 Chan K, Puck JM. *Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency*. J. Allergy Clin Immunol 2005;115:391-8.
- 16 Hazenberg MD, Verschuren MC, Hamann D, et al. *T cell receptor excision circles as markers for recent thymic emigrants: basic aspects, technical approach, and guidelines for interpretation*. J Mol Med 2001;79:631-40.
- 17 McGhee SA, Stiehm ER, Cowan M, et al. *Two-tiered universal newborn screening strategy for severe combined immunodeficiency*. Mol Genet Metab 2005;86:427-30.
- 18 Morinishi Y, Imai K, Nakagawa N, et al. *Identification of severe combined immunodeficiency by T-cell receptor excision circles quantification using neonatal Guthrie cards*. J Pediatr 2009;155:829-33.
- 19 McGhee SA, Stiehm ER, McCabe ER. *Potential costs and benefits of newborn screening for severe combined immunodeficiency*. J Pediatr 2005;147:603-8.
- 20 Azzari C, la Marca G, Resti M. *Neonatal screening for severe combined immunodeficiency caused by an adenosine deaminase defect: a reliable and inexpensive method using tandem mass spectrometry*. J Allergy Clin Immunol 2011;127:1394-9.

# Vaccinazione anti-influenzale per i bambini con malattie croniche: evidenze a sostegno e buone pratiche per migliorarne l'offerta

a cura della Commissione Vaccini della SIAIP

Marta Ciofi degli Atti<sup>1</sup> (coordinatore), Chiara Azzari<sup>2</sup>, Giorgio Bartolozzi<sup>3</sup>, Susanna Esposito<sup>4</sup>, Gaetano Maria Fara<sup>5</sup>, Milena Lo Giudice<sup>6</sup>, Caterina Rizzo<sup>7</sup>



Parole chiave: vaccinazione anti-influenzale, patologie croniche, buone pratiche

## Abstract

La vaccinazione annuale resta la misura più efficace per prevenire l'influenza nei bambini e ragazzi con patologie croniche, che hanno un aumentato rischio di complicanze. Sebbene la raccomandazione di vaccinare annualmente contro l'influenza le persone a rischio sia ben consolidata, l'effettiva copertura vaccinale per questa fascia di popolazione resta inaccettabilmente bassa. Migliorare le coperture vaccinali in questa popolazione richiede interventi multipli, che devono coinvolgere gli operatori impegnati nel percorso di cura e nell'offerta delle vaccinazioni, e i servizi locali, regionali e nazionali che hanno la responsabilità di distribuire il vaccino, raccogliere e diffondere i dati di copertura vaccinale.

## Introduzione

I bambini con patologie croniche, pur presentando condizioni cliniche eterogenee, sono accomunati da un alto rischio di acquisire malattie infettive o di andare incontro a loro complicanze. La presenza di una patologia cronica dovrebbe quindi comportare l'esecuzione non solo delle vaccinazioni previste per tutti i bambini, ma anche di vaccinazioni aggiuntive specifiche per le loro condizioni di rischio. In particolare, è ben documentato come i bambini con patologie di base abbiano un aumentato rischio di morbidità,

ricoveri ospedalieri e mortalità per influenza rispetto ai bambini sani<sup>1-4</sup>. Sebbene la raccomandazione di vaccinare annualmente contro l'influenza le persone a rischio sia ben consolidata<sup>5</sup>, l'effettiva copertura vaccinale per questa fascia di popolazione resta inaccettabilmente bassa. L'indagine nazionale di copertura vaccinale ICONA 2008 coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità ha evidenziato infatti come solo il 2,4% dei bambini nel secondo anno di vita e il 7,3% dei ragazzi quindicenni con patologie croniche fosse vaccinato con almeno una dose di vaccino

<sup>1</sup> Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; <sup>2</sup> Ospedale Meyer, Università di Firenze; <sup>3</sup> Università di Firenze; <sup>4</sup> Dipartimento di Scienze Materno-infantili, Università di Milano, Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; <sup>5</sup> Università di Roma La Sapienza; <sup>6</sup> Pediatra di Famiglia, Palermo; <sup>7</sup> Reparto Epidemiologia Malattie Infettive, CNESPS, ISS, Roma

martal.ciofidegliatti@opbg.net

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

antinfluenzale <sup>6</sup>. Nel 2009 è stato svolto un ulteriore studio mirato a valutare lo stato vaccinale di bambini e ragazzi tra 6 mesi e 18 anni di età con alcune malattie croniche (diabete tipo I, fibrosi cistica, infezione da HIV, Sindrome di Down, malattie neurologiche), in tre regioni italiane (Liguria, Lazio e Campania) <sup>7</sup>. I risultati hanno mostrato una copertura vaccinale per influenza del 59%, con ampie variazioni in base alla malattia di base (dal 27% in caso di malattie neurologiche, al 91% per la fibrosi cistica). Risultati simili

sono stati ottenuti da una ricerca condotta nello stesso anno in Campania, basandosi sui dati dei Centri di riferimento regionale per infezione da HIV, diabete tipo I, fibrosi cistica e pazienti con trapianto di fegato <sup>8</sup>. La copertura vaccinale media per influenza era del 61%, con valori massimi per i pazienti con fibrosi cistica (90%) e minimi per i pazienti con diabete (21%, in uno dei tre centri regionali di riferimento).

Entrambi gli studi sopracitati evidenziano come la carenza di informazione, la condizione di base e l'opi-

**Tab. I.** Raccomandazioni per la vaccinazione anti-influenzale per tipo di patologia nell'Unione Europea (29 Stati membri)\*.

Nazione	Polmonari croniche	Cardio-vascolari	Renali	Epatiche	Ematologiche/metaboliche	S. immune	HIV-AIDS
Austria	X	X	X	ND	X	X	ND
Belgio	X	X	X	X	X	X	X
Bulgaria	X	X	X	X	X	X	X
Cipro	X	X	X	X	X	X	X
Rep. Ceca	X	X	X		X		
Danimarca	X	X			X	X	X
Estonia	X	X	X	X	X	X	X
Finlandia	X	X	X	X	X	X	X
Francia	X	X	X		X	X	X
Germania	X	X	X	X	X	X	X
Grecia	X	X	X		X	X	X
Ungheria	X	X	X		X	X	X
Islanda	X	X	X	X	X	X	X
Irlanda	X	X	X	X	X	X	X
Italia	X	X	X	X	X	X	X
Lettonia	X	X	X		X	X	X
Lituania	X	X	X		X	X	X
Lussemburgo	X	X	X		X	X	X
Malta	X	X	X	X	X	X	X
Norvegia	X	X	X		X	X	X
Olanda	X	X	X	ND	X	X	X
Polonia	X	X	X	X	X	X	X
Portogallo	X	X	X	X	X	X	X
Romania	X	X	X		X	X	X
Slovacchia	X	X	X	X	X	X	X
Slovenia	X	X	X		X	X	X
Spagna	X	X	X	X	X	X	X
Svezia	X	X					
UK	X	X	X	X	X	X	X

\* da Haverkate et al., 2011 <sup>16</sup>, mod.; ND=non disponibile

**Tab. II.** Evidenza dell'efficacia di combinazione di interventi nel migliorare le coperture vaccinali in gruppi ad alto rischio\*.

Combinazioni tra categorie di interventi valutati in studi inclusi nella revisione di efficacia			
Interventi per incrementare l'accesso ai servizi vaccinali	Interventi sul personale sanitario che eroga il servizio	Interventi per migliorare la richiesta da parte della popolazione target	Risultati degli studi inclusi nella revisione
Combinazione di interventi con sufficiente evidenza di efficacia			
X	X	X	Quattro studi: mediana del cambiamento: 22,8 punti percentuali (range: 5,9-67,0)
X		X	Nove studi: mediana del cambiamento: 14 punti percentuali (range: 3,1-46,0)
X	X		Tre studi: 31 punti percentuali 27 punti percentuali -0,5punti percentuali

\* da Bayo et al., 2005<sup>18</sup>, mod.

nione sulle vaccinazioni dei centri clinici di riferimento siano i principali determinanti della vaccinazione<sup>7,8</sup>. Vista la peculiarità dell'offerta del vaccino anti-influenzale, che deve essere ripetuto ogni anno, e la specificità dei pazienti con malattie croniche, in questo articolo vengono illustrate le principali evidenze a sostegno dell'esecuzione della vaccinazione anti-influenzale nei bambini con patologie di base, e azioni con documentata efficacia per migliorare le coperture vaccinali.

### Evidenze a sostegno

I dati di sicurezza ed efficacia della vaccinazione anti-influenzale in persone con patologie di base sono recentemente state oggetto di una serie di revisioni Cochrane<sup>9-13</sup>. In generale, tutte queste revisioni sistematiche sottolineano l'assenza di trials clinici randomizzati in cui la vaccinazione viene confrontata con il placebo. Vista l'ampia mole di dati che testimoniano la maggior gravità dell'influenza in presenza di malattie croniche, è infatti difficile dal punto di vista etico svolgere studi clinici sperimentali che includano un gruppo di controllo non vaccinato. Dal punto di vista della sicurezza del vaccino, nessuna delle revisioni sistematiche sopracitate evidenzia rischi specifici per le persone con malattie di base.

L'efficacia della vaccinazione anti-influenzale nella popolazione generale è stata oggetto di una recente revisione sistematica, pubblicata nell'ottobre 2011<sup>14</sup>. L'analisi di 10 trials, riferiti a 12 diverse stagioni in-

fluenzali, ha documentato un'efficacia vaccinale del 59% (IC95%: 51-67%) nella fascia di età tra i 18 e 65 anni; per i bambini e gli adolescenti non erano invece disponibili trials che soddisfacevano i criteri di inclusione.

A distanza di pochi mesi, nel dicembre 2011, è stato pubblicato uno studio multi centrico europeo mirato a valutare l'efficacia di campo del vaccino anti-influenzale della stagione 2010-2011<sup>15</sup>. In questo studio sono state inclusi anche bambini e ragazzi con patologie di base, vaccinati in accordo con le raccomandazioni degli stati europei, di cui è riportata una sintesi in Tabella I<sup>16</sup>. L'efficacia vaccinale stimata considerando diversi possibili fattori di confondimento, tra cui la presenza di malattie di base, è stata del 52% (IC 95%: 30-67%) in tutte le fasce di età, e del 66% (IC 95%: 15-86%) nella fascia di età 0-14 anni.

### Buone pratiche per migliorare le coperture vaccinali

La chiamata attiva, l'offerta gratuita, l'ampliamento degli orari di accesso ai servizi vaccinali e la pubblicazione dei dati di copertura vaccinale sono misure di comprovata efficacia nel migliorare le coperture vaccinali nella popolazione generale<sup>17</sup>. Per migliorare la copertura vaccinale per influenza nelle persone con patologie di base, sono raccomandati interventi multipli, che associno il facilitato accesso ai servizi (ampliamento orari o occasioni di vaccinazione, riduzione dei costi) con almeno un intervento sul perso-

nale sanitario che eroga il servizio (sistemi di reminder per gli operatori, valutazioni della performance e feed back dei dati sulle vaccinazioni effettuate) e/o un intervento per migliorare la richiesta da parte della popolazione target (sistemi di reminder per i pazienti, educazione dei pazienti) (Tab. II) <sup>18</sup>. Negli USA, infine, il sistema di valutazione degli ospedali pediatrici dell'U.S. News & World Report per la redazione della classifica annuale dei "Best Children's Hospitals" include la copertura vaccinale per influenza, per categorie di diagnosi di pazienti (ad es. oncologia, o diabete) <sup>19</sup>.

## Conclusioni

La vaccinazione annuale resta la misura più efficace per prevenire l'influenza nei bambini e ragazzi con patologie croniche, che hanno un aumentato rischio di complicanze. Migliorare le coperture vaccinali in questa popolazione richiede interventi multipli, che devono coinvolgere gli operatori impegnati nel percorso di cura e nell'offerta delle vaccinazioni, e i servizi locali, regionali e nazionali che hanno la responsabilità di distribuire il vaccino, raccogliere e diffondere i dati di copertura vaccinale. In particolare, per migliorare l'accesso alle vaccinazioni è importante che i medici dei Centri di riferimento che seguono bambini e ragazzi con patologie croniche conoscano le indicazioni alla vaccinazione anti-influenzale, e questa venga somministrata durante ogni possibile occasione opportuna, in particolare durante le visite di controllo previste per la patologia di base nei centri di riferimento. Per evitare coperture insufficienti, che possono limitare sensibilmente l'efficacia dei programmi vaccinali proprio per i bambini che ne hanno più bisogno, è inoltre necessario che vengano avviati programmi per la loro ricerca attiva. In questo senso, i dati sulla somministrazione del vaccino anti-influenzale stagionale raccolti annualmente dall'Istituto Superiore di Sanità e dal Ministero della Salute evidenziano che solo una minoranza di Regioni italiane dispone di elenchi di persone con condizioni di rischio, basati solitamente sulle informazioni che riguardano i codici di esenzione per patologie croniche. Questi elenchi sono necessari non solo per effettuare una chiamata attiva, ma anche per stimare routinariamente le coperture vaccinali in questi gruppi di popolazione. Visto che il feed back dei dati è parte delle misure di comprovata efficacia per migliorare le

coperture vaccinali, le ASL e le Regioni dovrebbero essere sollecitate ad ottenere tali informazioni. Inoltre, sarebbe utile che le coperture vaccinali per patologia venissero stimate in ogni centro di riferimento, e discusse con il personale sanitario che segue i pazienti. Infine, l'educazione dei pazienti e delle famiglie sulla prevenzione dell'influenza dovrebbe essere sempre parte del percorso di cura, e dovrebbe essere svolta sia da parte dei centri di riferimento che dei pediatri di famiglia.

## Bibliografia

- 1 Bhat N, Wright JG, Broder KR, et al. *Influenza-associated deaths among children in the United States, 2003-2004*. N Engl J Med 2005;353:2559-67.
- 2 Neuzil KM, Wright PF, Mitchel EF Jr, et al. *The burden of influenza illness in children with asthma and other chronic medical conditions*. J Pediatr 2000;137:856-64.
- 3 O'Brien MA, Uyeki TM, Shay DK, et al. *Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children*. Pediatrics 2004;113:585-93.
- 4 Keren R, Zaoutis TE, Bridges CB, et al. *Neurological and neuromuscular disease as a risk factor for respiratory failure in children hospitalized with influenza infection*. JAMA 2005;294:2188-94.
- 5 Ministero della Salute. *Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2011-2012*. [http://www.normativasanita.it/normsan-pdf/0000/39451\\_1.pdf](http://www.normativasanita.it/normsan-pdf/0000/39451_1.pdf)
- 6 Gruppo di lavoro ICONA. *ICONA 2008: Indagine di Copertura vaccinale NAzionale nei bambini e negli adolescenti*. Rapporti ISTISAN 2009;09/29.
- 7 Pandolfi E, Carloni E, Marino MG, et al. *Immunization coverage and timeliness of vaccination in Italian children with chronic diseases*. Vaccine 2011 Mar 25. [Epub ahead of print]
- 8 Giannattasio A, Squeglia V, Lo Vecchio A, et al. *Pneumococcal and influenza vaccination rates and their determinants in children with chronic medical conditions*. Ital J Pediatr 2010;36:28.
- 9 Cates CJ, Jefferson TO, Rowe BH. *Vaccines for preventing influenza in people with asthma*. Cochrane Database Syst Rev 2008;(2):CD000364.
- 10 Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, et al. *Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Cochrane Database Syst Rev 2006;(1):CD002733.

- 11 Chang CC, Morris PS, Chang AB. *Influenza vaccine for children and adults with bronchiectasis*. Cochrane Database Syst Rev 2007;(3):CD006218.
- 12 Dharmaraj P, Smyth RL. *Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis*. Cochrane Database Syst Rev 2009;(4):CD001753.
- 13 Goossen GM, Kremer LC, van de Wetering MD. *Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer*. Cochrane Database Syst Rev 2009;(2):CD006484.
- 14 Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, et al. *Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet Infectious Diseases, Early Online Publication, 26 October 2011.
- 15 Valenciano M, Kissling E, Cohen J-M, et al. *Estimates of pandemic influenza vaccine effectiveness in Europe, 2009–2010: results of Influenza Monitoring Vaccine Effectiveness in Europe (I-MOVE) multicentre case-control study*. PLoS Med 2011;8:e1000388.
- 16 Haverkate M, D’Ancona F, Johansen K, et al. *Assessing vaccination coverage in the European Union: is it still a challenge?* Expert Rev Vaccines 2011;10:1195-205.
- 17 Task Force on Community Preventive Services. *Recommendations regarding interventions to improve vaccination coverage in children, adolescents, and adults*. Am J Prev Med 2000;18(1S):92-6.
- 18 Bayo CW, Ndiaye SM, Hopkins DP, et al. *Improving influenza, pneumococcal polysaccharide, and hepatitis B vaccination coverage among adults aged < 65 years at high risk. a report on recommendations of the Task Force on Community Preventive Services*. MMWR; April 1, 2005 / 54(RR05);1-11 <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5405a1.htm>
- 19 Olmsted MG, McFarlane E, Murphy J, et al. *Methodology: U.S. News & World Report Best Children’s Hospitals 2011-12*. Version: June 20, 2011.

# IL FUTURO *in gioco.*



**68°**

CONGRESSO  
NAZIONALE  
SIP

**9-11**

MAGGIO

2012

ROMA

Marriott Park  
Hotel



Società  
Italiana di  
**Podiatria**

Presidente del congresso  
Alberto G. Ugazio

Coordinatore della  
segreteria scientifica  
Alberto L. Tozzi

Segreteria organizzativa



Via della Farmacia, 224  
00119 Roma  
tel. 06-36-381-573  
fax 06-36-307-652  
email: [info@shapra.com](mailto:info@shapra.com)  
[www.shapra.com](http://www.shapra.com)

Il Congresso seguirà le nuove procedure per l'attribuzione, presso il Ministero della Salute, dei Crediti Formativi  
di "Educazione Continua in Medicina" (E.C.M.) per le professioni di Medico Chirurgo.

## PERIODICI MEDICO-SCIENTIFICI



**IL MEDICO PEDIATRA**  
Rivista trimestrale  
Organo ufficiale della  
Federazione Italiana Medici Pediatri



**MEDIA - AGGIORNAMENTO E FORMAZIONE IN DIABETOLOGIA E MALATTIE METABOLICHE**

Rivista trimestrale  
Patrocinata dall'Associazione Medici Diabetologi e dalla Società Italiana di Medicina Generale



**MEDICINA GENERALE**  
Rivista bimestrale  
Organo ufficiale della  
Società Italiana di  
Medicina Generale



**GIORNALE ITALIANO DI PSICOPATOLOGIA**

Rivista trimestrale  
Organo ufficiale della  
Società Italiana di  
Psicopatologia



**ATTUALITÀ IN DIETETICA E NUTRIZIONE CLINICA**  
Rivista semestrale  
Organo ufficiale  
dell'Associazione Italiana di  
Dietetica e Nutrizione Clinica



**GIORNALE ITALIANO DI ORTOPEDIA E TRAUMATOLOGIA**

Rivista bimestrale  
Organo ufficiale della  
Società Italiana di  
Ortopedia e Traumatologia



**REUMATOLOGIA PRATICA  
PROBLEMATICHE CLINICHE  
OSTEO-ARTICOLARI**  
Rivista trimestrale  
CROI, LIMAR SIMG e  
patrocinio FADOI



**GIORNALE DI GERONTOLOGIA**

Rivista bimestrale  
Organo ufficiale della  
Società Italiana di  
Gerontologia e Geriatria



**GIORNALE DI ALLERGOLOGIA  
E IMMUNOLOGIA CLINICA**  
Rivista trimestrale  
Organo ufficiale della  
Società Italiana di  
Allergologia  
e Immunologia Clinica



**ACTA OTORHINOLARYNGOLOGICA ITALICA**

Rivista bimestrale  
Organo ufficiale della  
Società Italiana di  
Otorinolaringologia  
e Chirurgia Cervico-facciale



**PACINI  
EDITORE  
MEDICINA**

**PACINI EDITORE S.p.A.**  
Via A. Giacomini • 06121 Capodoglio - Pisa  
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300

## PERIODICI MEDICO-SCIENTIFICI



### RIVISTA DI IMMUNOLOGIA E ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

Rivista bimestrale  
Organo ufficiale della  
Società Italiana di  
Allergologia e Immunologia Pediatrica

www.riap.it



### PROSPETTIVE IN PEDIATRIA

Rivista trimestrale  
Organo ufficiale della  
Società Italiana di Pediatria  
e delle Società affiliate



### GIORNALE DI NEUROPSICHIATRIA DELL'ETÀ EVOLUTIVA

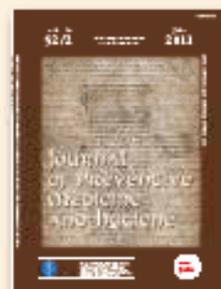
Rivista quadrimestrale  
Organo ufficiale della  
Società Italiana di Neuropsichiatria  
dell'Infanzia e dell'Adolescenza



### HEROIN ADDICTION AND RELATED CLINICAL PROBLEMS

Rivista trimestrale  
Official Journal of the Europad  
European Opiate Addiction  
Treatment Association

Europad



### JOURNAL OF PREVENTIVE MEDICINE AND HYGIENE

Rivista quadrimestrale



### RASSEGNA DI PATOLOGIA DELL'APPARATO RESPIRATORIO

Rivista bimestrale  
Rivista ufficiale dell'Associazione  
Italiana Pneumologi Ospedalieri



AIPPO  
ASSOCIAZIONE  
ITALIANA  
PNEUMOLOGHI  
OSPEDALIERI



### GIORNALE ITALIANO DI DIABETOLOGIA E METABOLISMO

Rivista trimestrale



### MEDITERRANEAN JOURNAL OF MUSCULOSKELETAL SURVEYS

Rivista quadrimestrale



### JOURNAL OF ANDROLOGICAL SCIENCES

Rivista trimestrale  
Organo ufficiale della  
Società Italiana di  
Andrologia



### PATHOLOGICA

Rivista bimestrale  
Rivista della  
Società Italiana di Anatomia Patologica  
e Citopatologia Diagnostica



PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

**PACINI EDITORE S.p.A.**

via A. Giacomini • 55121 Capolago - Pisa  
Tel. 050 313911 • Fax 050 313930

## RISUMMO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

KETOFIT 0,05% collirio, soluzione (contenitore multidoso e contenitore monodoso)

KETOFIT 0,05% gel oftalmico

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

KETOFIT 0,05% collirio, soluzione: 100 ml contengono ketotifene farmaco 0,050 g, pari a 0,05% di ketotifene. KETOFIT gel oftalmico: 100 g contengono ketotifene farmaco 0,050 g, pari a 0,05% di ketotifene.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione - Gel oftalmico

**4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche** Congiuntivite e cheratite acquisite acute e croniche di natura allergica (primaverili, atopiche ed altre) **4.2 Posologia e modo di somministrazione** KETOFIT 0,05% collirio, soluzione: 1 goccia nel sacco congiuntivale 2 o più volte al giorno secondo prescrizione medica. KETOFIT 0,05% gel oftalmico: 1 goccia nel sacco congiuntivale 2 volte al giorno. **4.3 Controindicazioni** (ipersensibilità individuale accertata verso uno dei componenti del prodotto o verso un trattamento condotto dal punto di vista clinico). Generalmente controindicata la somministrazione (paragrafo 4.1). **4.4 Speciali avvertenze e precauzioni d'uso** Il KETOFIT, nelle sue diverse forme farmaceutiche, può determinarsi al momento dell'applicazione un leggero e fugacissimo arrossamento del bulbo oculare, per la natura del caso e i tempi, può causare al momento dell'applicazione un lieve e transitorio offuscamento visivo. Per la presenza di fenomeni oculari, l'impiego del KETOFIT collirio e KETOFIT gel oftalmico è incompatibile con l'uso di lenti a contatto incolori. Invece il collirio e il gel possono essere portati dai bambini. **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione** Solamente il collirio presenta interazioni con tranquillanti, ipnotici ed alcool, le basse concentrazioni planetarie offrendo per somministrazione oculare nessuna impraticabilità nel momento. **4.6 Gravidanza ed allattamento** Anche se gli studi sull'animale non hanno rivelato alcun effetto negativo del ketotifene sulla gravidanza e sul feto, la sua somministrazione alle donne in stato di gravidanza, in particolare nel primo trimestre, deve essere limitata ai casi di effettiva necessità. Non sono stati studiati da somministrazione. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari** In soggetti sensibili, il KETOFIT, all'inizio del trattamento, potrebbe alterare la capacità di reazione. Poiché il Ketofit gel oftalmico può causare un leggero offuscamento visivo per qualche minuto dopo l'applicazione, si consiglia la guida a foot di macchine in tale periodo. **4.8 Effetti indesiderati** In rari casi sono stati riportati lievi bruciori, irritazione locale con iperemia e lacrimazione. **4.9 Sostanze aggiunte** Non sono segnalati sintomi da ipersensibilità.

**5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Il KETOFIT è un farmaco antiallergico e antistaminico attivo per via locale in tutte le forme di cheratite congiuntivite allergica. La sua attività antiallergica, di tipo cronico, dipende, si spiega da attraverso una riduzione del rilascio dei mediatori chimici della allergia e l'opposizione del mastociti (istamina, HRS-A, etc.) ed attraverso una riduzione della attivazione degli eosinofili da parte degli antigeni e del fattore attivatore piastrinico (PAF). L'effetto antistaminico si manifesta attraverso una riduzione degli effetti della istamina sui recettori H1 periferici. **5.2 Proprietà farmacocinetiche** Per via oculare (collirio) l'emilina di assorbimento del ketotifene è di 0,5 a 0,2 ore e quella di eliminazione è di 0,4 ore. La sua eliminazione avviene per il 25%-30% attraverso il metabolismo renale. Somministrazione oculare (collirio) con ketotifene farmaco marcato con C14, la massima concentrazione nel bulbo oculare si rileva 15 minuti dopo la somministrazione, il livello massimo si raggiunge nell'ipolimero corneale, seguito da congiuntiva, camera anteriore, sclera, corpo ciliare e sangue a quo. Il tempo di riduzione medio a livello congiuntivale è di 5,7 ore. La concentrazione corneale per il collirio ripetuto è stata calcolata essere pari a circa 1/20 di quella congiuntivale. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** Il trattamento presentato a base tossicità acuta. La DL50 è riportata nella tabella seguente:

	mg/kg	
	TD50	MD50
PEROS	408 ± 51	468 ± 307
SOTTOLE	820 ± 78	400 ± 34
ENDOVENA	14,9 ± 1	5,4 ± 0,8

Nessun effetto tossico è stato riscontrato per dosi oralmente e largamente superiori a quelle utilizzabili per l'impiego clinico terapeutico.

**6. INFORMAZIONI FARMACUTICHE 6.1 Lista degli eccipienti** KETOFIT 0,05% collirio, soluzione (in contenitore multidoso): Solfato di benzalconio clorato, T5-Polissaccaride, Acqua per preparazioni iniettabili. KETOFIT 0,05% collirio, soluzione (T5-Polissaccaride, Solfato di benzalconio clorato, Acqua per preparazioni iniettabili). KETOFIT 0,05% gel oftalmico (idrossiacido borico, Solfato di benzalconio clorato, Acqua per preparazioni iniettabili). **6.2 Incompatibilità** Non sono. **6.3 Validità** KETOFIT 0,05% COLLIRIO, SOLUZIONE - Flacone 10 ml. Scadenza confezionamento integro: il flacone multidoso non deve essere usato oltre 30 giorni dopo la prima apertura del contenitore. KETOFIT 0,05% COLLIRIO, SOLUZIONE - 25 contenitori monodoso (0,5 ml). Si evita il confezionamento integro: il flacone monodoso non deve essere conservato in contenitori adatti a preservare lo sterilità in fase d'uso e perciò una volta aperto il contenitore, il prodotto in esso contenuto deve essere utilizzato immediatamente, poiché inevitabilmente dovesse essere assorbito deve essere gettato. KETOFIT 0,05% GEL OFTALMICO 30 mesi a confezionamento integro. Il prodotto non deve essere usato oltre 30 giorni dopo la prima apertura del contenitore. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione** Nessuna. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** KETOFIT 0,05% collirio, soluzione (contenitore multidoso). Flacone contappiccato in polietilene da 10 ml, dotato di tappo ad apertura a scissor e riutilizzabile. KETOFIT 0,05% collirio, soluzione (contenitore monodoso). Scatole da 25 contenitori in polietilene da 0,5 ml. I contenitori, in sterilità da 5 unità, sono sigillati in bustine di polietilene-alumino-polietilene. KETOFIT 0,05% gel oftalmico. Tubo in alluminio da 10 g, internamente ricoperto da rivestimento in ceramica, con punta oftalmica. **6.6 Istruzioni per l'uso** Collirio in flacone multidoso: Per aprire premere la capsula di chiusura e contemporaneamente con un dito l'oca richiudere evitando a fondo la fuoriuscita di liquido. Il liquido contenuto: 1) si separa dalla stacca; 2) si apre; 3) si versa; 4) si getta, anche se rimane del contenuto. Gel oftalmico: Per ottenere un migliore godimento durante l'applicazione fissare il tubetto perpendicolare e non obliquo.

**7. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** FARMIGEA SpA - Via G. B. D'Annunzio, 50127 - Pisa  
**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** KETOFIT 0,05% collirio, soluzione - Flacone da 10 ml - A.L.C. n. 029079011  
KETOFIT 0,05% collirio, soluzione - contenitore monodoso - A.L.C. n. 029279025  
KETOFIT 0,05% gel oftalmico - A.L.C. n. 029079017  
**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** 15.05.2000/Maggio 2010  
**10. DATA ULTIMA REVISIONE DEL TESTO** Giugno 2011

Ketofit 0,05% collirio, soluzione 25 contenitori monodoso - Prezzo Euro 14,00  
Ketofit 0,05% collirio, soluzione flacone da 10 ml - Prezzo Euro 12,00  
Ketofit 0,05% gel oftalmico - Prezzo Euro 15,00

### Bibliografia

1. Boudier. A review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Allergic Rhinitis and Allergic Conjunctivitis. J. All. Clin. Immunol. 1986; 81: 442-448.
2. In vivo effect of ketotifene on inflammatory mediators in allergic conjunctivitis: an open, uncontrolled study. Arvola P, Marja et al. BMC Ophthalmol 2002; 2: 6-12.
3. Treatment of allergic conjunctivitis. The results of a 1-month, single-masked, randomized study. Tappin M, et al. Br J Ophthalmol 2000; 84: 871-8.
4. Establishing the tolerability and performance of amebicidal and polyacrylamide (PAP) in treating dry eye syndrome: results of a clinical study. Boudier P, et al. BMC Ophthalmol 2007; Mar 29: 5.
5. Ditta. Farmacologia 2007; 26: 261-267. Miglioramento delle condizioni di dolore con ketotifene collirio: una nuova soluzione a base di estratto di semi di bromelina alla 0,5% (PSP 0,5%).
6. Effect of xylocaine (tetracaine) and polyacrylamide on conjunctival cell adhesion to laminar and on corneal epithelial wound healing. Burgalassi T et al. Eur J Ophthalmol 2000; 10: 77-80.

