

# RIAP

immunologia  
pediatria  
rivista  
Allergologia



Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

*Direttore Editoriale e Scientifico*  
Alessandro Fiocchi

*Co-Direttori Editoriali e Scientifici*  
Salvatore Barberi  
Giampaolo Ricci

*Comitato di Redazione*  
Mario Canciano Canciani, Lamia Dahdah, Ahmad Kantar,  
Massimo Landi, Alberto Martelli, Caterina Rizzo

*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*  
Roberto Bernardini

*Vice Presidente*  
Michele Miraglia del Giudice

*Tesoriere*  
Giovanni Battista Pajno

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

*Segretario*  
Salvatore Barberi

*Revisori dei conti*  
Luigi Calzone, Nunzia Maiello

# 01

2014 • anno XXVIII

PACINI  
EDITORE  
MEDICINA

## Editoriale di Presentazione al Congresso Nazionale SIAIP

1

*Roberto Bernardini, Salvatore Barberi, Gian Luigi Marseglia*

## I FONDAMENTALI

### Ecosistema microbico nella cute sana e nell'eczema

2

*a cura della Commissione Dermatite Atopica ed Orticaria della SIAIP*

*Giuseppe Baviera, Lucetta Capra, Francesca Cipriani, Maria Chiara Leoni, Giorgio Longo, Nunzia Maiello, Giampaolo Ricci, Elena Galli*

## ALLERGIE ALIMENTARI

### La diagnosi di allergia all'uovo

8

*Norme pratiche di comportamento  
a cura della Commissione Diagnostica Allergologica della SIAIP*

*Davide Caimmi, Stefania Arasi, Anna Maria Bianchi, Barbara Cuomo, Arianna Dondi, Giovanni Cosimo Indirli, Stefania La Grutta, Valentina Panetta, Maria Carmen Verga, Mauro Calvani*

## PEDIATRIA DI BASE

### La terapia inalatoria mirata

32

*Amelia Licari, Silvia Caimmi, Maria Chiara Leoni, Enrica Manca, Marta Brambilla, Daniela Guardo, Gian Luigi Marseglia*

## PEDIATRIA DI BASE

### Dermatite atopica: la consultazione psicologica in allergologia pediatrica

38

*I parametri percettivi del sonno e del prurito e l'intervento psicoeducativo*

*Rosalba Aiuzzi, Dorella Scarponi, Giampaolo Ricci, Annalisa Patrizi*











*Per la corrispondenza scientifica:*  
Alessandro Fiocchi, Manuela Moncada  
E-mail: riap.redazione@gmail.com

*Responsabile pubblicità e iniziative speciali:*  
Manuela Mori, Pacini Editore S.p.A.  
Tel. 050 3130217  
E-mail: mmori@pacinieditore.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 e sito web: www.aidro.org.

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

Finito di stampare nel mese di Marzo 2014 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
-  <40 Autore/i di età inferiore a 40 anni
-  Revisione della letteratura
-  Materiale iconografico
-  Contributo originale
-  Caso clinico
-  Commissione SIAIP
-  Pediatra di base
-  Pediatric Allergy and Immunology

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

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica, n. 4, Agosto 2013, pp. 39-44

### L'infezione da HPV nel maschio

*Gian Vincenzo Zuccotti, Chiara Mameli*

#### ERRATA

In Europa nel sesso maschile si registrano 329.000 casi per 1000 abitanti vs. 292.000 per 1000 abitanti nel sesso femminile.

#### CORRIGE

In Europa nel sesso maschile si registrano 329.000 nuovi casi/anno vs. 292.000 nuovi casi/anno nel sesso femminile.

# Editoriale di Presentazione al Congresso Nazionale SIAIP

Care Amiche e Cari Amici,

questo primo numero dell'anno 2014 della nostra Rivista sarà presente al 16° Congresso Nazionale della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica (SIAIP) che si svolge a Milano il 3, 4 e 5 Aprile.

Abbiamo cercato di allestire un programma dinamico in linea con la continua e tumultuosa evoluzione delle conoscenze scientifiche nel campo dell'immuno-pneumo-allergologia pediatrica.

I temi trattati costituiscono di fatto uno spaccato traslazionale della patologia immunoallergica del bambino e hanno l'obiettivo di stimolare il confronto fattivo e costruttivo, in una visione integrata e sintetica, fra gli argomenti della pratica clinica quotidiana e le più moderne acquisizioni in questo campo della Pediatria.

Sarà un momento di incontro pensato e costruito per discutere e per aggiornarsi sulle problematiche più "calde" e nuove che verranno trattate dai maggiori esperti nazionali e internazionali.

È stato inoltre dato ampio spazio ai lavori delle Commissioni della SIAIP e ai Giovani che si avvicinano a questi argomenti e che rappresentano il futuro della Immunoallergologia e più ampiamente della Pediatria.

Proprio per questi motivi è stato scelto un sottotitolo al Congresso "la Pediatria immunoallergologica ... in movimento" che in qualche modo caratterizza il dinamismo e le aperture che da sempre animano la SIAIP.

Ringraziamo fin d'ora tutti i Relatori che hanno accettato l'invito e tutti coloro che vorranno partecipare attivamente a questa iniziativa che ha il solo scopo di creare un momento di aggiornamento solido e efficace.

Infine sarà presentata la monografia, realizzata dalla SIAIP, "CHOOSING WISELY" ovvero "Le cose da fare ma soprattutto da non fare in ambito immuno-allergologico".



Roberto Bernardini



Salvatore Barberi



Gian Luigi Marseglia

Roberto Bernardini  
*Presidente SIAIP*  
*Presidente del 16° Congresso Nazionale SIAIP*

Salvatore Barberi e Gian Luigi Marseglia  
*Presidenti Designati del 16° Congresso Nazionale SIAIP*

# Ecosistema microbico nella cute sana e nell'eczema

a cura della Commissione Dermatite Atopica ed Orticaria della SIAIP

Giuseppe Baviera<sup>1</sup>, Lucetta Capra<sup>2</sup>, Francesca Cipriani<sup>3</sup>,  
Maria Chiara Leoni<sup>4</sup>, Giorgio Longo<sup>5</sup>, Nunzia Maiello<sup>6</sup>,  
Giampaolo Ricci<sup>3</sup>, Elena Galli<sup>8</sup> (coordinatore)



Parole chiave: dermatite atopica, microbiota cutaneo, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*

## Abstract

In questa review la Commissione ha voluto valutare l'ecosistema microbico presente sulla cute sana sin dalla nascita, la sua composizione in rapporto ai vari siti cutanei, la sua distribuzione nei vari distretti cutanei con i fattori che possono influenzarla e la sua interazione con i sistemi immuni innati. Particolare attenzione è stata posta alla presenza delle *Staphylococcus epidermidis* e alla sua capacità emergente come regolatore dell'omeostasi immunitaria cutanea. Inoltre si è valutato il ruolo e le capacità colonizzanti dello *Staphylococcus aureus* nei bambini con dermatite atopica in rapporto alla predisposizione nei confronti dell'allergia e le potenzialità competitive e inibitorie nei suoi confronti da parte dello *Staphylococcus epidermidis* che possono costituire un futuro potenziale effetto terapeutico.

L'epidermide è un organo che si autorinnova continuamente con l'eliminazione nell'ambiente di squame cornee ricche di microbi aderenti ad esse<sup>1</sup> e che tuttavia rappresenta una formidabile barriera fisica che impedisce la penetrazione di microrganismi trattenendo nel contempo umidità e nutrienti all'interno del corpo<sup>2</sup>. Ma la cute non è solo un'interfaccia con l'ambiente esterno, è anche un ecosistema composto di diversi

habitats ricchi di invaginazioni, tasche e nicchie che ospitano una ampia variabilità di virus, batteri, funghi e acari collettivamente denominati col termine di "microbiota cutaneo". In questo articolo ci riferiremo specificamente alla presenza microbica e alla interazione di questi microbi con la pelle sia sana, che affetta da dermatite atopica.

Normalmente circa un miliardo di batteri è presen-

<sup>1</sup> Pediatra di Famiglia, ASL RMC/D6, Roma; <sup>2</sup> U.O. di Pediatria, Dipartimento Riproduzione ed Accrescimento, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Anna, Ferrara; <sup>3</sup> Allergologia Pediatrica, Dipartimento Salute della Donna, del Bambino e dell'Adolescente, Università di Bologna; <sup>4</sup> Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Unità di Pediatria Generale e Specialistica, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia.; <sup>5</sup> Institute for Maternal and Child Health, IRCCS "Burlo Garofalo", Trieste; <sup>6</sup> Dipartimento di Pediatria, Clinica Pediatrica seconda, Seconda Università di Napoli; <sup>8</sup> U.O. di Immuno-allergologia dell'Età Pediatrica, Centro Ricerche, Ospedale S.Pietro-Fatebenefratelli, Roma

ti per centimetro quadrato di pelle compresi i dotti ghiandolari e i bulbi piliferi<sup>3</sup> e queste comunità microbiche sono intimamente legate al benessere dell'individuo e all'insorgenza di patologie<sup>4-7</sup>.

Nel 2008 il NHI (National Institutes of Health) ha lanciato un "Integrated Human Microbiome Project" per caratterizzare la diversità microbica di cinque siti caratteristici del corpo (cute, naso, cavità orale, intestino e vagina) in 250 volontari sani e questo è finora il più ampio studio realizzato sul microbiota umano<sup>8</sup>. Lo studio è stato realizzato utilizzando le nuove metodiche genomiche per caratterizzare il microbiota ed ha rivelato una estesa diversità microbica rispetto a quella rilevata finora con i comuni approcci colturali permettendo di raggruppare le specie presenti in quattro Phyla: Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes, Proteobacteria. La maggior parte dei microbi sono definiti come *Residenti* e appartengono a gruppi relativamente costanti che si rinnovano e ristabiliscono le nicchie ecologiche preesistenti dopo qualunque perturbazione cutanea. Sono considerati come commensali, e quindi in simbiosi mutualistica, provvedendo al benessere dell'organismo attraverso la produzione di molecole di difesa o di antibiotici naturali. Un altro gruppo di microbi viene considerato come *Transitorio* in quanto non presente in maniera costante sulla pelle ma deriva dall'ambiente circostante, persiste sulla pelle per poche ore o giorni e in condizioni normali non è patogeno nella misura in cui vengono mantenute le adeguate condizioni igieniche o se la flora residente o le risposte immuni innate o la funzione barriera della pelle permangono intatte.

---

### Quando si forma il microbiota cutaneo

Il microbiota cutaneo si inizia a formare al momento della nascita quando il feto passa da un ambiente sterile a quello esterno contaminandosi con i microbi vaginali o fecali materni. In realtà si è dimostrato che al momento della nascita il feto ha già avuto contatti con microbi appartenenti al microbiota materno. Il meconio rappresenta la prima emissione di feci da parte del neonato ed è dovuto al materiale ingerito o secreto dal tratto gastrointestinale durante la vita fetale. Esso è costituito soprattutto da liquido amniotico, cellule epiteliali e muco ingeriti dal feto durante la permanenza nell'ambiente sterile uterino. Ebbene, con recenti approcci colturali e molecolari si sono ritrovati microrganismi nel meconio ancora prima della

rottura delle membrane amniotiche, inoltre nel topo è stato sperimentalmente dimostrato uno scambio microbico transplacentare dalla madre al feto<sup>9-11</sup>. I tipi di microbi riscontrati nel meconio sono influenzati da fattori materni e possono avere conseguenze sulla futura salute del bambino. Per esempio in un lavoro di Gosalbes<sup>12</sup> differenti tipi di microbiota del meconio sono stati definiti in base alla composizione tassonomica e uno dei tipi, dominato da enterobatteri, era associato con una storia di eczema atopico nella madre mentre un secondo tipo, dominato da lattobacilli, era associato con problemi respiratori nel bambino.

Anche il tipo di parto comporta l'acquisizione di un diverso tipo di microbiota cutaneo. Bambini nati da parto vaginale acquisiscono comunità batteriche simili al microbiota vaginale materno mentre quelli nati da parto cesareo mostrano un microbiota più simile a quello presente sulla cute di chi ha assistito al parto o presente nella stessa sala da parto<sup>13</sup>. All'inizio le comunità microbiche sono dominate da Stafilococchi in quanto lo strato corneo infantile è maggiormente idratato rispetto a quello dell'adulto e quindi più somigliante alle zone "umide" di quest'ultimo; successivamente decrescono rapidamente entro la fine del primo anno di vita. Similmente alla cute adulta, la composizione della microflora cutanea sembra essere sito-specifica e costituita prevalentemente da Firmicutes. Con il crescere, le comunità microbiche cutanee diventano sempre più diverse fino a divenire simili a quelle dell'adulto all'età di 12-18 mesi<sup>14</sup>.

---

### Fattori che contribuiscono alla diversità di distribuzione e di composizione del microbiota cutaneo

La distribuzione e la composizione del microbiota cutaneo varia in rapporto alle diverse sedi considerate, tenuto conto del fatto che, in base al tipo di ghiandole prevalenti, il corpo può essere suddiviso in zone umide, secche o grasse. Le zone umide sono quelle in cui prevalgono le ghiandole eccrine che con il loro secreto, composto principalmente da acqua e sali minerali, bagnano continuamente la superficie cutanea e producono tra l'altro un antibiotico naturale, la Dermicidina. Nelle zone grasse prevalgono le ghiandole sebacee connesse principalmente ai follicoli piliferi e secernenti il sebo che favorisce la crescita di anaerobi facoltativi come il *Propionibacterium acnes* il quale, idrolizzando i trigliceridi presenti nel sebo, rilascia

Free Fatty Acids contribuendo così al mantenimento del pH acido cutaneo<sup>15</sup>. I follicoli piliferi e le ghiandole sebacee rappresentano così un ambiente anossico che ospita microorganismi anaerobi e contribuisce al controllo di eventuali patogeni producendo catelicidina LL37 e Defensine (HBD-2). Infine vi sono zone quali il cavo ascellare, la regione genito-animale, il capezzolo, in cui sono presenti le ghiandole apocrine che producono delle secrezioni viscoso e fortemente odorose contenenti ferormoni, che rispondono alla adrenalina e sono legate alla attrattiva sessuale.

Tramite l'analisi della sequenza del rRNA 16S ribosomiale presente solo nei batteri ma non nelle cellule eucariotiche, si sono potute stabilire delle classificazioni tassonomiche dei batteri, prima impensabili con i tradizionali metodi colturali. Si è visto così che le conte coloniche di Batteri Aerobi prelevati da aree umide come le ascelle o le pieghe interdigitali dei piedi possono raggiungere  $10^7$  batteri per  $\text{cm}^2$ , mentre le aree asciutte come l'avambraccio o il tronco possono ospitare  $10^2$  o meno batteri per  $\text{cm}^2$ . Batteri Anaerobi sono presenti sulla cute con conte coloniche di oltre  $10^7$  batteri per  $\text{cm}^2$ <sup>16</sup>. Quindi le "nicchie ecologiche" cutanee sono dei forti determinanti della composizione microbica locale piuttosto che le possibili varianti genetiche tra gli individui. Infatti il microbioma della fossa antecubitale, delle narici, della schiena e del tallone sono simili nello stesso sito di un altro individuo piuttosto che in diversi siti dello stesso individuo. L'analisi molecolare del microbiota cutaneo ha inoltre rivelato che la sua variabilità temporale dipende dal sito preso in considerazione e variazioni interpersonali dipendono più dal sito considerato che dall'individuo stesso. In individui sani l'ecosistema presente nelle narici, nella glabella e nel canale auricolare esterno ha una relativa stabilità di composizione se comparato a regioni secche come la regione interna dell'avambraccio o il tallone. In generale, siti controlaterali dello stesso individuo sono più simili l'uno all'altro rispetto ai siti corrispondenti di un altro individuo<sup>17</sup>. Per quanto riguarda le mani, la composizione varia significativamente in base al loro maggiore o minore utilizzo, al tempo intercorso dall'ultima volta che ci si è lavati le mani, al sesso. Esiste una marcata variazione di composizione batterica sia intra che interpersonale e solo il 13% dei filotipi batterici delle palme sono condivisi tra due individui. Le donne hanno una maggiore diversità rispetto agli uomini e le loro palme hanno dimostrato di ospitare una maggiore diversità di specie microbiche rispetto agli uomini<sup>18</sup>.

La composizione del microbiota cutaneo influenza tra l'altro il grado di attrazione nei confronti delle zanzare della malaria (*Anopheles gambiae* s.s.). Il microbiota cutaneo infatti è il principale determinante dell'odore che ciascun individuo emana e si è dimostrato che individui che hanno una significativa abbondanza ma scarsa diversità di microflora cutanea, sono più "attraenti" nei confronti delle zanzare rispetto a chi ha una microflora più varia e meno abbondante e in particolare l'abbondanza di *Staphylococcus* spp. è stata correlata positivamente con un incremento di attrattività<sup>19</sup>.

Uno degli aspetti più recenti sull'utilizzo delle conoscenze relative al microbiota cutaneo riguarda la medicina legale. Tenuto conto del fatto che le comunità batteriche cutanee sono "personalizzate", si possono utilizzare le tracce batteriche lasciate sugli oggetti, per identificare chi ha toccato quegli oggetti semplicemente confrontando le popolazioni batteriche presenti sugli oggetti e sulla pelle del sospettato. Questo metodo è estremamente vantaggioso tenendo anche conto del fatto che le popolazioni batteriche possono essere rilevate anche su oggetti dove le comuni impronte digitali non possono essere rilevate (stoffa, superfici porose) e che si mantengono stabili fino a 2 settimane dopo il contatto a temperatura ambiente<sup>20</sup>.

---

### **Ruolo dello *Staphylococcus epidermidis***

La struttura pluristratificata della pelle riflette la complessità della sua funzione non solo di barriera protettiva, ma nel mantenere la temperatura corporea, nell'acquisire informazioni sensoriali dall'ambiente circostante e soprattutto per il ruolo attivo che riveste nel sistema immunitario innato grazie alla secrezione attiva di peptidi antimicrobici (AMPs) quali la catelicidina LL37 o le beta-defensine. Ma il nostro sistema immunitario innato cutaneo non è solo di origine umana. I nostri microbi residenti producono i loro propri peptidi antimicrobici (AMPs) che incrementano la normale produzione di AMPs da parte dei cheratinociti mantenendo così l'omeostasi infiammatoria cutanea e sopprimendo l'eccessivo rilascio di citochine proinfiammatorie dopo una minima lesione cutanea<sup>21</sup>. Le Moduline Fenosolubili  $\gamma$  e  $\delta$  prodotte dallo *S. epidermidis* hanno una forma sterica ad  $\alpha$ -elica e una interazione con i lipidi di membrana simile a quella dell'LL-37 ed esercitano la loro azione antimicrobica selettivamente nei confronti di patogeni quali lo *Staphylococcus au-*

*reus* ma non nei confronti dello *S. epidermidis* stesso che inibendo così la sopravvivenza di patogeni cutanei, mantiene il normale ecosistema microbico<sup>22</sup>.

Lo *Staphylococcus epidermidis*. è un cocco Gram + che rappresenta più del 90% della flora aerobica cutanea residente e recenti studi suggeriscono che esso rappresenti anche un organismo mutualistico al pari della flora batterica residente nell'intestino, sebbene da commensale possa trasformarsi in patogeno opportunisto nell'ospite compromesso<sup>23</sup>. Alcuni ceppi di *S. epidermidis* producono antibiotici naturali, i lantibiotici, conosciuti anche come batteriocine, tra i quali sono comprese l'epidermina, l'epilancina K7, l'epilancina 15X, il Pep5 e la stafilococcina 1580<sup>24-26</sup>. Inoltre lo *S. epidermidis* secreta delle piccole molecole (<10KE) che incrementano l'espressione di defensine da parte dei cheratinociti attraverso la via del TLR2. Quindi lo Stafilococco agisce come una barriera nei confronti della colonizzazione di specie potenzialmente patogene o contro la crescita incontrollata di patogeni opportunisti. Al pari del microbiota intestinale, in topi Germ-free, esso è capace di indurre una "istruzione" delle cellule T cutanee e modularne l'espressione citochinica in senso protettivo e in maniera indipendente dal microbiota intestinale<sup>27 28</sup>.

Particolare importanza riveste il rapporto tra *S. epidermidis* e *S. aureus* in cui si possono distinguere due tipi di *S. epidermidis*: uno che inibisce la formazione del biofilm dello *S. aureus* e uno che non la inibisce<sup>29 30</sup>. La presenza del tipo inibitorio nelle cavità nasali può essere un fattore determinante per l'assenza di colonizzazione nella stessa regione da parte dello *S. aureus*<sup>31</sup>. Il fattore inibente è stato identificato nella *S. epidermidis* serine protease (Esp)<sup>32 33</sup>. Studi epidemiologici hanno dimostrato che la presenza di un subset di *S. epidermidis* secernente Esp nelle cavità nasali di volontari umani, correla con l'assenza di *S. aureus* e l'applicazione di Esp purificata inibisce la formazione di biofilm di *S. aureus* e distrugge quelli eventualmente già presenti. Sulla superficie cutanea la presenza di Esp esalta le capacità inibitorie e di killing della Human Beta Defensin-2 (hBD2) nei confronti dei biofilm dello *S. aureus*<sup>34</sup>.

### Stafilococco aureo e dermatite atopica

La dermatite atopica è una patologia cutanea in crescita che dal 5% di alcuni anni fa, ora colpisce il 15-20% della popolazione all'interno della quale il

20-40% ha una mutazione genetica innata della filaggrina che determina un incremento della permeabilità cutanea, incremento del pH cutaneo, maggior rischio di sensibilizzazione allergica e minore capacità di difesa nei confronti dei microbi residenti.

Caratterizzato da colonie circolari giallo-oro e da  $\beta$ -emolisi in agar sangue, lo *S. aureus* coagulasi positivo è il principale colonizzatore della cute atopica. Sebbene sia classificato comunemente come un patogeno transitorio, può essere meglio considerato un normale componente della microflora nasale. La porzione anteriore delle narici è infatti il reservoir principale dello *S. aureus* e tra la popolazione si stima che il 20% sia colonizzato in modo persistente, il 60% sia un portatore intermittente e il 20% non sia mai colonizzato<sup>35 36</sup>. Sebbene la biologia della colonizzazione nasale da parte dello *S. aureus* sia ancora in buona parte sconosciuta, tuttavia alcuni fattori batterici sono stati considerati importanti, al pari di fattori legati all'ospite stesso e al suo stato immunitario. Tra questi, recentemente è stato preso in considerazione il polimorfismo genetico del recettore per i glucocorticoidi. Dei 4 polimorfismi funzionali conosciuti per il gene GR, la presenza in omozigosi dell'aplotipo 3 conferisce un 68% di basso rischio di persistenza di *S. aureus* nel naso, mentre la combinazione dell'aplotipo 5 e 1 è significativamente associato con l'80% di incremento del rischio di essere un portatore nasale<sup>37</sup>.

Ma perché la cute atopica è così invasa dallo *S. aureus* tanto da raggiungere valori di colonizzazione elevata in oltre il 90% dei soggetti con DA? Nella cute normale i microrganismi vengono riconosciuti dai recettori del sistema immune innato quali i TLR presenti sulla superficie dei cheratinociti e i cheratinociti stessi producono molecole antimicrobiche quali le HBD-2, HBD3 e NO. Inoltre l'IL-8 prodotta, induce la migrazione dei neutrofili dal pool midollare alla cute infiammata. In un ambiente Th2 quale quello presente sulla cute nella dermatite atopica, l'IL-4 e l'IL-13 costitutivamente prodotte inducono la fosforilazione di STAT6 che inibisce l'INF- $\gamma$  e il TNF- $\alpha$  portando a una inibizione nella produzione di HBD-2 e HBD-3, a una diminuzione nella produzione di IL-8 con conseguente deficiente richiamo di neutrofili nella cute. Tutto questo crea quindi un ambiente favorevole alla crescita microbica dello *S. aureo* che diviene il microbo preminente e caratterizzante la cute del soggetto con DA<sup>38</sup>. Un'altra caratteristica della dermatite atopica è la cronicità e la ricorrenza dei periodi di infiammazione cutanea con momenti di remissione spontanea. Ebbe-

ne, vi è una stretta associazione tra il peggioramento della malattia e una diminuzione della diversità batterica cutanea. È stato determinato che i periodi di infiammazione sono caratterizzati da una minore diversità batterica in assenza di trattamento, mentre un trattamento intermittente o attivo è associato con una più alta diversità batterica. La presenza e l'importanza dello *S. aureus* sono caratterizzate dal fatto che la sua presenza è maggiore durante i periodi di infiammazione piuttosto che nei periodi di remissione sia spontanea che dopo trattamento cortisonico e correla con la gravità della malattia <sup>39</sup>.

La nostra conoscenza sulla microflora batterica cutanea, i fattori che determinano quali microrganismi colonizzeranno la cute, il loro rapporto con il sistema immunitario innato e adattativo, le possibilità di utilizzo come agenti terapeutici, sono tutte ipotesi che si aprono alla ricerca futura per cui sono necessari ulteriori studi per svelare le ancora misteriose interazioni di un popoloso mondo infinitamente piccolo <sup>40</sup>.

## Bibliografia

- 1 Elias PM. *Stratum corneum defensive functions: an integrated view*. J Invest Dermatol 2005;125:183-200.
- 2 Madison KC. *Barrier function of the skin: "la raison d'être" of the epidermis*. J Invest Dermatol 2003;121:231-41.
- 3 Grice EA, Kong HH, Renaud G, et al. *A diversity profile of the human skin microbiota*. Genome Res 2008;18:1043-50.
- 4 Leyden JJ, McGinley KJ, Nordstrom KM, et al. *Skin microflora*. J Invest Dermatol 1987;88:65s-72s.
- 5 Chiller K. *Skin microflora and bacterial infections of the skin*. J Invest Dermatol Symp Proc 2001;6:170-4.
- 6 Fredricks DN. *Microbial ecology of human skin in health and disease*. J Invest Dermatol Symp Proc 2001;6:167-9.
- 7 Kong HH. *Skin microbiome: genomics-based insights into the diversity and role of skin microbes*. Trends Mol Med 2011;17:320.
- 8 Peterson J, Garges S, Giovanni M, et al. *The NIH human microbiome project*. Genome Res 2009;19:2317-23.
- 9 DiGiulio DB, Romero R, Amogan HP, et al. *Microbial prevalence, diversity and abundance in amniotic fluid during preterm labor: a molecular and culture-based investigation*. PLoS ONE 2008;3:e3056.
- 10 Jiménez E, Fernandez L, Marín ML, et al. *Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section*. Curr Microbiol 2005;51:270-4.
- 11 Jiménez E, Marín ML, Martín R, et al. *Is meconium from healthy newborns actually sterile?* Res Microbiol 2008;159:187-93.
- 12 Gosalbes MJ, Llop S, Vallès Y, et al. *Meconium microbiota types dominated by lactic acid or enteric bacteria are differentially associated with maternal eczema and respiratory problems in infants*. Clin Exp Allergy 2013;43:198-211.
- 13 Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. *Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns*. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107:11971-5.
- 14 Capone KA, Dowd SE, Stamatias GN, et al. *Diversity of the human skin microbiome early in life*. J Invest Dermatol 2011;131:2026-32.
- 15 Marples RR, Downing DT, Kligman AM. *Control of free fatty acids in human surface lipids by Corynebacterium acnes*. J Invest Dermatol 1971;56:127-31.
- 16 Leyden JJ, McGinley KJ, Nordstrom KM, et al. *Skin microflora*. J. Invest Dermatol 1987;88:65s
- 17 Grice E. *The skin microbiome*. Nat Rev Microbiol 2011;9:244.
- 18 Fierer N, Hamady M, Lauber CL, et al. *The influence of sex, handedness, and washing on the diversity of hand surface bacteria*. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:17994-9.
- 19 Verhulst NO. *Composition of human skin microbiota affects attractiveness to malaria mosquitoes*. Plos One 2011;6(12):e28991.
- 20 Fierer N, Lauber CL, Zhou N et al. *Forensic identification using skin bacterial communities*. Proc Natl Acad Sci USA 2010;107:6477-81.
- 21 Braff MH. *Cutaneous defense mechanisms by antimicrobial peptides*. J Invest Dermatol 2005;125:9-13.
- 22 Gallo RL. *Microbial symbiosis with the innate immune defense system of the skin*. J Invest Dermatol 2011;131:1974-80.
- 23 Otto M. *Staphylococcus epidermidis – the 'accidental' pathogen*. Nat Rev Microbiol 2009;7:555-67.
- 24 Bierbaum G, Gotz F, Peschel A, et al. *The biosynthesis of the lantibiotics epidermin, gallidermin, Pep5 and epilancin K7*. Antonie Van Leeuwenhoek 1996;69:119-27.
- 25 Ekkelenkamp MB, Hanssen M, Danny Hsu ST, et al. *Isolation and structural characterization of*



- epilancin 15X, a novel lantibiotic from a clinical strain of Staphylococcus epidermidis*. FEBS Lett 2005;579:1917-22.
- 26 Sahl HG. *Staphylococcin 1580 is identical to the lantibiotic epidermin: implications for the nature of bacteriocins from Gram-positive bacteria*. Appl Environ Microbiol 1994;60:752-5.
- 27 Belkaid Y. *A natural model of Leishmania major infection reveals a prolonged "silent" phase of parasite amplification in the skin before the onset of lesion formation and immunity*. J Immunol 2000;165:969-77.
- 28 Naik S. *Compartmentalized control of skin immunity by resident commensals*. Science 2012;337:1115.
- 29 Cogen AL. *Selective antimicrobial action is provided by phenol-soluble modulins derived from staphylococcus epidermidis, a normal resident of the skin*. JID 2010;130:192-200.
- 30 Cogen AL, Nizet V, Gallo RL. *Staphylococcus epidermidis functions as a component of the skin innate immune system by inhibiting the pathogen Group A Streptococcus*. J Invest Dermatol 2007;127:S131.
- 31 Iwase T. *Staphylococcus epidermidis Esp inhibits Staphylococcus aureus biofilm formation and nasal colonization*. Nature 2010;465:346.
- 32 Moon JL, Banbula A, Oleksy A, et al. *Isolation and characterization of a highly specific serine endopeptidase from an oral strain of Staphylococcus epidermidis*. Biol Chem 2001;382:1095-9.
- 33 Dubin G, Chmiel D, Mak P, et al. *Molecular cloning and biochemical characterisation of proteases from Staphylococcus epidermidis*. Biol Chem 2001;382:1575-82.
- 34 Lehrer RI. *Primate defensins*. Nature Rev Microbiol 2004;2:727-38.
- 35 Peacock SJ, de Silva I, Lowy FD. *What determines nasal carriage of Staphylococcus aureus?* Trends Microbiol 2001;9:605-10.
- 36 von Eiff C, Becker K, Machka K, et al. *Nasal carriage as a source of Staphylococcus aureus bacteraemia*. Study Group. N Engl J Med 2001;344:11-6.
- 37 van den Akker. *Staphylococcus aureus nasal carriage is associated with glucocorticoid receptor gene polymorphisms*. JID 2006;194:814.
- 38 Nomura I, Goleva E, Howell MD, et al. *Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes*. J Immunol 2003;171:3262-9.
- 39 Kong HH. *Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis*. Genome Res 2012;22:850-9.
- 40 Costello EK. *The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome*. Science 2012;336:1255.

# La diagnosi di allergia all'uovo

## Norme pratiche di comportamento

a cura della Commissione Diagnostica Allergologica della SIAIP

Davide Caimmi<sup>1</sup>, Stefania Arasi<sup>2</sup>, Anna Maria Bianchi<sup>3</sup>, Barbara Cuomo<sup>4</sup>, Arianna Dondi<sup>5</sup>, Giovanni Cosimo Indirli<sup>6</sup>, Stefania La Grutta<sup>7</sup>, Valentina Panetta<sup>8</sup>, Maria Carmen Verga<sup>9</sup>, Mauro Calvani<sup>10</sup> (coordinatore)



**Parole chiave:** uovo, allergia, prick test, ovomucoide, ovalbumina, cut-off, valore predittivo positivo, specificità, test di provocazione

### ABSTRACT

L'allergia all'uovo viene diagnosticata nella maggior parte dei casi in età pediatrica. Clinicamente, può manifestarsi attraverso reazioni principalmente IgE mediate, fino allo shock anafilattico. Per evitare diete di esclusione inutili, è importante saper raggiungere una diagnosi di certezza e saper utilizzare al meglio gli strumenti e le indagini diagnostiche che possano ottimizzare la presa in carico del paziente. L'allergologo deve dunque saper scegliere come procedere al meglio per distinguere a quali proteine il paziente è sensibilizzato e per mettere in evidenza nei confronti di quali sviluppa dei sintomi. L'uovo contiene almeno 24 proteine allergeniche, ma sono soprattutto l'ovalbumina e l'ovomucoide quelle che permettono di distinguere le forme di allergia all'uovo cotto e crudo piuttosto che solo all'uovo crudo. Test cutanei e dosaggio di IgE specifiche sono dunque ancora una volta essenziali per scegliere che tipo di test di provocazione proporre al paziente, ma soprattutto per stabilire quando un test potrebbe rilevarsi positivo con elevata probabilità. Esistono in letteratura numerosi cut-off che permettono di definire la specificità dei test cutanei e del dosaggio dei ricombinanti allergenici dell'uovo, nonché il valore predittivo positivo di tali indagini. Risulta così a volte possibile raggiungere una diagnosi di allergia prima di eseguire il TPO. Negli altri casi, invece il test di provocazione deve essere eseguito, secondo determinate regole che permettono di ottimizzare la diagnosi, e limitare i rischi per il paziente.

### Introduzione

Ampiamente consumato in differenti modi, l'uovo di gallina, sorgente importante di proteine e di lipidi, è introdotto nella nostra alimentazione intorno all'età

di 9 mesi e può essere causa frequente di allergia alimentare e di numerose reazioni da ipersensibilità. L'allergia all'uovo è generalmente diagnosticata nel corso dell'infanzia e le manifestazioni cliniche sono

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università degli Studi di Pavia, presso Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; <sup>2</sup> Dipartimento di Pediatria, Università di Messina; <sup>3</sup> Unità di Pediatria, Ospedale Mazzoni, Ascoli Piceno; <sup>4</sup> Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Parma, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma; <sup>5</sup> Unità di Pediatria, Università di Bologna; <sup>6</sup> Allergologia e Immunologia Pediatrica, Ospedale San Giuseppe da Copertino, Copertino (LE); <sup>7</sup> Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile "G. D'Alessandro", Palermo; <sup>8</sup> L'Altrastatistica srl, Ufficio di Biostatistica, Roma; <sup>9</sup> Ambulatorio di Pediatria, ASL di Salerno; <sup>10</sup> Dipartimento di Pediatria, Ospedale S. Camillo-Forlanini, Roma

principalmente collegate a meccanismi di ipersensibilità allergica IgE mediati.

L'epidemiologia dell'allergia all'uovo mostra cifre variabili, a seconda delle popolazioni studiate e della metodologia applicata per raggiungere la diagnosi. Considerando in generale le allergie alimentari dell'infanzia, da uno studio europeo risulta che il latte è il primo allergene in causa fino all'età di 6 mesi, ma dai 5 mesi ai 15 anni l'uovo è il principale allergene, presente nel 35,7% dei casi, seguito dall'arachide nel 23,6%, e dal latte vaccino nell'8,3%<sup>1</sup>. Considerando i pazienti oltre i 3 anni, l'arachide diviene l'allergene principale, probabilmente tenendo conto della possibile risoluzione dell'allergia all'uovo, ma l'uovo resta comunque al secondo posto. In età adulta, l'allergia alle proteine dell'uovo occupa soltanto la settima posizione per incidenza.

In ogni caso, l'allergia all'uovo di gallina resta è una delle tre principali allergie dell'età pediatrica e la sua prevalenza nei bambini, secondo uno studio europeo, varia fra il 1,6 e il 2,8%<sup>2</sup>. Due recenti studi collaborativi italiani hanno mostrato che l'uovo è l'alimento più frequentemente testato in una casistica di 544 test di provocazione orale (TPO)<sup>3</sup> ed è secondo solo al latte come causa di anafilassi in età pediatrica<sup>4</sup>.

Numerosi studi su casi di anafilassi alimentare riportano che l'uovo rappresenta il 7% dei casi, contro il 17% dei casi da latte vaccino e il 62% casi da arachidi o noci<sup>5-11</sup>. Infine, sono riportate reazioni di ipersensibilità allergica non IgE mediate, come le esofagiti eosinofiliiche<sup>2</sup> e la sindrome della enterocolite allergica in Italia<sup>12</sup>.

---

### Aspetti clinici dell'allergia all'uovo

L'allergia all'uovo compare generalmente nei bambini, in coincidenza con la prima assunzione del cibo, nella seconda metà del primo anno di vita, con un'età media di presentazione di 10 mesi (range 6-14 mesi) in relazione all'età della prima esposizione alimentare a uovo<sup>13</sup>. La maggior parte delle reazioni si verificano al momento della prima esposizione nota all'uovo, in particolare nei bambini sensibilizzati con dermatite atopica<sup>14</sup>. I risultati di uno studio internazionale multicentrico confermano che nel 64% dei bambini l'esordio precoce (nei primi tre mesi di vita) e la maggiore gravità dell'eczema sono associati ad una maggiore frequenza di elevati livelli di IgE specifiche per alcuni alimenti (latte, uovo e/o arachidi)<sup>15</sup>.

Le reazioni cliniche all'uovo sono prevalentemente IgE-

mediate, si verificano in genere entro 30 minuti dal contatto con l'uovo o dopo l'ingestione di uovo o di prodotti che lo contengono e sono più comunemente cutanee caratterizzate da orticaria ed angioedema ma anche da riacutizzazione dell'eczema atopico. Frequenti sono inoltre le reazioni gastrointestinali con vomito e diarrea e i sintomi respiratori con starnuti, rinorrea e respiro sibilante<sup>16</sup>. Sono possibili reazioni da ipersensibilità da semplice contatto dell'uovo con la cute o con una mucosa. Tuttavia, alcuni bambini che presentano un'orticaria da contatto quando toccano l'uovo crudo, possono assumere prodotti a base di uovo, senza poi presentare alcuna reazione di tipo allergico.

### Dermatite atopica

La sensibilizzazione all'uovo è strettamente associata con la dermatite atopica, in particolare nei bambini che sviluppano eczema nel primo anno di vita, nei quali il livello di sensibilizzazione correla con la gravità e la persistenza della malattia<sup>7</sup>. Inoltre, è possibile che nel 45% dei casi di test di provocazione positivo si assista alla comparsa di riacutizzazioni "ritardate" di dermatite atopica, cioè oltre le 24 ore dal consumo di uova<sup>17</sup>. Una recente revisione Cochrane di nove studi randomizzati e controllati su 421 casi conclude che vi può essere qualche vantaggio per l'uso di una dieta priva di uovo nei bambini con sospetta allergia all'uovo e con IgE specifiche positive per uovo<sup>18</sup>.

### Manifestazioni gastrointestinali

Un piccolo numero di bambini con allergia all'uovo presenta sintomi gastrointestinali, come la proctocolite allergica o l'esofagite eosinofila<sup>19,20</sup>, mentre la FPIES da uovo è relativamente rara<sup>21</sup>. Lake et al. riportano che il 19% di 95 bambini con proctocolite cibo-indotta rispondono alla dieta di eliminazione dell'uovo, in aggiunta alla dieta di eliminazione del latte<sup>20</sup>. Spergel et al. riferiscono che il 36% dei pazienti con esofagite eosinofila ha un test cutaneo positivo (SPT) e il 24% ha un patch test positivo (APT) all'uovo<sup>21</sup>. Inoltre, Kagalwalla et al. hanno ottenuto una significativa riduzione della infiammazione esofagea in 26 dei 35 (74%) pazienti con esofagite eosinofila, quando l'uovo è stato evitato come parte di una dieta di eliminazione della durata di sei settimane<sup>22</sup>.

---

### Uovo: cotto o crudo?

L'uovo di gallina (*Gallus domesticus*) di medie dimensioni (60 gr) è costituito per circa il 30% (17 gr), da

tuorlo per il 58% da albume (33 gr), per circa il 12% dal guscio (7 gr) e contiene circa 6,6 grammi di proteine. Comprende almeno 24 proteine allergeniche, presenti prevalentemente nell'albume (Fig. 1) <sup>23-30</sup>.

È noto che la cottura modifica l'allergenicità di alcuni alimenti ed in particolare riduce quella dell'uovo. I meccanismi per cui ciò accade sono complessi e dovuti a diversi fattori. Il calore altera o distrugge del tutto gli epitopi conformazionali, provoca l'aggregazione delle proteine, le rende insolubili e maggiormente aggredibili dalle proteasi gastrointestinali. La capacità delle IgE specifiche di individuare i siti di legame si riduce.

Il processo è influenzato dal tipo di trattamento termico effettuato. Si distinguono due tipi di cottura: la cottura umida (bollitura, frittura, cottura in autoclave, ecc.) e la cottura a secco (arrostitimento, cottura al forno, al microonde, ecc.). Questi diversi tipi di cottura sembrano avere effetti diversi sulla denaturazione degli allergeni e diversi nei vari alimenti <sup>31</sup>. Per quanto riguarda l'uovo, la cottura umida sembra avere un effetto di minore riduzione allergenica, in quanto è possibile riscontrare immunologicamente sia l'ovalbumina (OVA) che l'ovomucoide (OVM) dopo un trattamento a 100° per 20 minuti <sup>32</sup>. La cottura al forno invece sembra più efficace, probabilmente anche per le maggiori temperature raggiunte e la frequente maggiore durata utilizzata per la cottura. Inoltre, la cottura al forno dell'uovo insieme al grano, come ad esempio avviene nei ciambelloni o nei muffin, è in grado di ridurre ulteriormente le capacità allergeniche dell'uovo, in particolare dell'OVM <sup>33</sup>, ed è possibile che ciò dipenda dalla capacità della matrice di mascherare gli epitopi e di renderli quindi, meno accessibili agli anticorpi di tipo IgE <sup>34</sup>.

Un ruolo centrale è anche svolto dalla capacità soggettiva di reagire verso certi tipi di proteine piuttosto che altre e di produrre IgE specifiche verso epitopi conformazionali piuttosto che lineari. I pazienti allergici all'OVA, quantitativamente il principale allergene dell'uovo, hanno maggiori probabilità di tollerare l'alimento cotto dal momento che il calore la denatura; minori probabilità hanno invece i pazienti con IgE specifiche per OVM, proteina termoresistente, altamente glicosilata e dotata di tre domini resi stabili da ponti disolfuro <sup>35</sup>.

In Letteratura, sono presenti 17 studi nei quali è stata valutata la tolleranza all'uovo cotto in bambini con sospetta/accertata allergia all'uovo. Gli studi sono piuttosto differenti per il disegno (prospettivi/retrospettivi) per l'età della popolazione arruolata, per il tipo di cottura (bollito o cotto al forno) e per le quantità di

uovo somministrate durante il TPO (da 1/6 di uovo a un uovo intero). Negli studi prospettivi <sup>26 36-41</sup> che hanno cercato la tolleranza all'uovo cotto, senza sottoporre tutti i bambini anche a TPO con uovo crudo, risulta che tra il 39% e il 73% dei bambini con probabile allergia IgE mediata alle proteine dell'uovo può assumere l'alimento cotto senza manifestare reazioni avverse; la percentuale aumenta all'83%-92% se consideriamo gli studi retrospettivi <sup>42-44</sup> (Tab. I). Non diversa è la percentuale riscontrata (tra il 42 e il 70%) (Tab. II) se invece si considerano gli studi <sup>28 29 45-49</sup> nei quali la diagnosi di allergia alimentare sia stata posta con certezza eseguendo in tutti i soggetti arruolati il TPO sia con uovo crudo sia con il cotto, indipendentemente dal valore delle IgE specifiche e dei prick test. Se invece consideriamo la tolleranza rispetto al tipo di cottura, indipendentemente dal disegno dello studio, la percentuale di tolleranza oscilla tra il 39 e il 67% se l'uovo utilizzato è stato bollito mentre oscilla tra il 63 e il 92% se è stato utilizzato l'uovo cotto al forno. Questo farebbe pensare che l'uovo cotto al forno sia meno allergizzante di quello bollito, anche se bisogna sottolineare che la quantità di uovo somministrata nei prodotti cotti al forno è solitamente inferiore a quella somministrata con l'uovo bollito.

Anche sulla base di queste osservazioni, la British Society for Allergy and Clinical Immunology ha pubblicato delle Linee Guida <sup>50</sup> dove viene suggerito che, nei bambini non asmatici, allergici all'uovo ma con sintomi clinici di lieve entità insorti in seguito alla assunzione di dosi importanti di uovo, si potrebbe introdurre a domicilio l'uovo ben cotto, a partire dall'età di 2-3 anni, iniziando con piccole quantità e poi introducendo progressivamente piccole quantità di uovo meno cotto dall'età di 3 anni. Lo stesso Clark <sup>46</sup> ha successivamente pubblicato uno studio dimostrando che l'introduzione dell'uovo cotto non è rischiosa perché durante i TPO non sono stati osservati sintomi gravi in nessuno dei bambini *baked egg-reactive*. Va precisato però che lo studio arruolava pazienti non gravi, con valori bassi di IgE specifiche (0,6-6,80 kU/l, media 2 kU/l) e di SPT per albume (media 4 mm); inoltre pochi avevano avuto in passato reazioni gravi.

Occorre sottolineare inoltre che queste indicazioni non sono condivise da tutti <sup>51</sup>. Infatti, nella popolazione arruolata dal gruppo di Turner <sup>39</sup> 114 pazienti rientravano tra i criteri delineati dalle linee guida britanniche e di questi il 30% (34 bambini) ha avuto reazioni al TPO con uovo cotto, in 4 casi con sintomi di anafilassi, due dei quali ad una piccola quantità di

**Tab. I.** Studi che individuano la percentuale di bambini in grado di superare il Test di Provocazione Orale eseguito in aperto con il solo uovo cotto.

	Tipo di studio	Popolazione	Droup-out	% di TPO superati	Modalità di preparazione dell'uovo	Quantità di uovo di media grandezza utilizzato per il TPO
Urisu 1997	Prospettico	72 bambini (età 0,4-8 aa; mediana 4,2 aa) sensibilizzati e con DBPCFC positivo per albume congelato e deidratato.	0	55.3%	Modalità e tempi di cottura non specificati	1 albume intero
Des Roches 2006	Prospettico	60 bambini (età non nota) con storia pregressa di reazione immediata più sensibilizzazione	Non dichiarati	73%	Uovo in matrice (cake) cottura non specificata	Quantità non specificata
Lieberman 2012	Prospettico	100 bambini (età 1,2-19,8aa; mediana 10,5aa) sensibilizzati*	3%	66%	Uovo in matrice (muffin) cotto al forno a 180° per 30 min	1/3 di uovo
Haneda 2012	Prospettico	100 bambini (età 12-23 m; mediana 1,4 mesi) sensibilizzati ma che non hanno mai assunto l'uovo**	0	67%	Uovo bollito per più di 20 minuti	1/2 uovo grande***
Turner 2013	Prospettico	236 bambini (età 1,7-6,8 aa; mediana 4,3 mesi) sensibilizzati e con storia recente di reazione oppure IgE EW ≥ 6 e/o SPT EW > 7mm in bambini ≥ 2 aa, oppure IgE EW ≥ 2 e/o SPT EW ≥ 5mm in bambini < 2 aa	0	64%	Uovo in matrice (muffin) cotto al forno a 180° per 20 min	1/6 di uovo (~ 1g di proteine)
Min 2013	Prospettico	41 bambini (età 3-23 mesi; mediana 16 mesi) con sospetta allergia all'uovo^	0	71,4% dei pazienti con slgE ≥ 2 KU/L 50% dei pazienti con slgE ≤ 2 KU/L	Bianco d'uovo bollito per 15 min	1 albume
Tan 2013	Prospettico	143 bambini (età 1,8-6,7 aa; mediana 4,3 mesi) sensibilizzati e con storia recente di reazione oppure IgE EW ≥ 6 e/o SPT EW > 7mm in bambini ≥ 2 aa, oppure IgE EW ≥ 2 e/o SPT EW ≥ 5mm in bambini < 2 aa	0	63%	Uovo in matrice (muffin) cotto al forno a 180° per 20 min	1/6 di uovo (~ 1g di proteine)
Kostantinou 2008	Retrospettivo	94 bambini (età 12-48 m; mediana 2,5 mesi) di cui 55 allergici per positività al TPO e/o anamnesi convincente più sensibilizzazione; 39 solo sensibilizzati.	-	92%	Uovo in matrice cotto al forno, tempo e temperatura non specificati	1 uovo
Cortot 2012	Retrospettivo	52 bambini (età 2,2-18 aa; mediana 10 mesi) con allergia all'uovo*	-	83%	Uovo in matrice (muffin) cotto al forno a 180° per 30 min	(~ 2,2 g di proteine)
Bartnikas 2013	Retrospettivo	169 bambini (età 0,84-17aa; mediana 8.9 mesi) storia di reazione e/o sensibilizzati §&	-	84%	Uovo in matrice (muffin o tortini) al forno a 180° per 30 min	1/3 di uovo (~ 2,2 g di proteine)

\* TPO non eseguito nei pazienti con storia di anafilassi nei 24 mesi prima o per reazione immediata all'ingestione di uovo cotto nei 6 mesi precedenti.

\*\* TPO non eseguito in 17 bambini per un valore di IgE specifiche per albume ≥ 50 kU/L

\*\*\* Gli autori specificano anche che la quantità di proteine somministrate è pari a 2 g, quantità che però corrisponde ad 1/3 di uovo di media grandezza e non a mezzo uovo grande.

^ Non vengono specificati i criteri per sospettare l'allergia all'uovo.

^^ Non vengono specificati i criteri con cui è stata posta la diagnosi di allergia

§ Sono stati arruolati anche 2 pazienti perché allergici ad altri alimenti ma senza storia di reazione immediata all'uovo e non sensibilizzati.

& TPO eseguito in aperto in ospedale per i bambini con IgE specifiche per OVM < 4 kU/Le SPT albume < 35 mm; eseguito a casa se IgE specifiche per OVM < 1 kU/Le SPT albume < 7 mm.

**Tab. II.** Studi che individuano la percentuale di bambini in grado di tollerare l'uovo cotto tra quelli con TPO positivo per uovo crudo \*\*.

	Tipo di studio TPO utilizzato	Popolazione	Droup-out	% di soggetti tolleranti l'uovo cotto ma allergici al crudo	Modalità di preparazione dell'uovo cotto	Quantità di uovo di media grandezza utilizzato per il TPO
Lemon-Mulé 2008 <sup>14</sup>	Prospettico TPO in aperto	117 bambini (età 0,5-25aa; mediana 12,7 aa) sensibilizzati e con storia recente di reazione o con TPO positivo nei bambini che non avevano mai assunto uovo oppure IgE EW $\geq 7$ in bambini > 2 aa, oppure IgE EW > 2 in bambini < 2 aa	21% (3 TPO inconcludenti, 4 pazienti rifiutano il TPO con crudo dopo aver superato il test con il cotto, 18 pazienti vengono persi dopo il TPO con il cotto)	70% (64 soggetti su 91)	Uovo in matrice muffin: cotto al forno a 180° per 30 min cialda: cotta a 260° per 3 min	1/3 di uovo (2,2 g di proteine)
Clark 2011 <sup>17</sup>	Prospettico TPO in aperto	95 bambini (età 32-87m; mediana 5 aa) sensibilizzati e con storia recente di reazione o con TPO positivo nei bambini che non avevano mai assunto uovo	Non specificato	Dato non deducibile (181 TPO di cui 61 positivi per uovo crudo e 28 all'uovo cotto)	Uovo in matrice (pan di Spagna) cotto al forno a 180° per 20 min	1/6 di uovo (1,1 g di proteine)
Ando 2008 <sup>13</sup>	Prospettico DBPCFC	108 bambini (età 14m-13aa; mediana 7 aa) con allergia sospetta*	0	43% (29 soggetti su 67)	Albume cotto a 90° per 60 min e poi liofilizzato	1 albume intero
Alessandri 2012 <sup>18</sup>	Prospettico e randomizzato DBPCFC	68 bambini (età 1-11aa; mediana 6 aa) sensibilizzati e con storia di reazioni allergiche all'uovo	0	42% (14 soggetti su 33)	Uovo bollito per 10 minuti	1 uovo
D'Urbano 2010 <sup>16</sup>	Prospettico TPO in aperto	46 bambini (età 0,7-15,1aa; mediana 4,9 aa) con storia di reazioni allergiche all'uovo	0	Non indicata	Uovo bollito per 10 minuti	1 uovo
Diaguéz 2009 <sup>15</sup>	Prospettico DBPCFC	159 bambini (età 15m-16aa; mediana 2,6 aa) sensibilizzati e con storia di reazioni allergiche all'uovo o challenge positivo	1,2%	Non chiaramente indicata	Non specificato	In sequenza: 1 tuorlo cotto, 1 + 1/2 albume cotto, 1 uovo cotto per 2 min
Marriage 2012 <sup>19</sup>	Prospettico (modalità del TPO non specificate)	47 bambini (età 2-16aa; mediana 4,6 aa) sensibilizzati e con storia di reazioni allergiche all'uovo o con allergia sospetta*	0	54% (13 soggetti su 24)	Non specificato	Non specificato

\* Non vengono specificati i criteri per sospettare l'allergia all'uovo.

alimento. Dati analoghi vengono riportati dallo studio di Lieberman et al.<sup>38</sup>. A quanto detto va aggiunto che la gravità delle reazioni può dipendere da fattori diversi come la quantità e il tipo di preparazione dell'alimento ingerito, l'eventuale concomitanza di malattie infettive acute o di patologie croniche, l'assunzione di antiacidi o antinfiammatori, lo sforzo fisico: fattori non sempre calcolabili, specie in ambiente domestico. Almeno al momento attuale, oltre a non avere la possibilità di prevedere la gravità delle reazioni, non è neanche possibile, sulla base della storia clinica, individuare chi tra i bambini allergici ha maggiori chance di superare il TPO con uovo cotto. L'asma ad esempio è maggiormente presente nei bambini allergici all'uovo cotto nello studio di Bartnikas<sup>45</sup> ma è presente in ugual modo nei due gruppi di pazienti dello studio di Ando<sup>28</sup>. Per Turner et al.<sup>39</sup>, né l'asma né la storia di una pregressa reazione grave sono predittivi dell'andamento del TPO, mentre la prevalenza di altre allergie alimentari è maggiore per i soggetti baked egg-reactive. Lo stesso dato è riportato da Des Roches et al.<sup>37</sup>. Al contempo l'acquisita tolleranza all'uovo cotto non esclude reazioni gravi durante i TPO con l'alimento crudo; nello studio di Lemon-Mulé<sup>29</sup> il 23% dei soggetti che avevano superato il TPO con uovo cotto al forno sono stati successivamente trattati con adrenalina durante il TPO con uovo meno cotto (uovo strapazzato). Per tutti questi motivi non condividiamo le indicazioni delle linee guida britanniche; la velocità con cui si risolve l'allergia varia molto da soggetto a soggetto e la reintroduzione dell'alimento, anche se cotto, va valutata caso per caso ed eseguita in ambiente protetto per il rischio di reazioni allergiche importanti, fino all'anafilassi. Tra gli allergici all'uovo vi è quindi un'elevata percentuale di pazienti in grado di assumere l'alimento cotto.

### Test cutanei e cut-off

Lo skin prick test (SPT) è il principale test che l'allergologo ha a disposizione per fare diagnosi di allergia alimentare IgE-mediata; esso evidenzia tuttavia solo l'esistenza di una sensibilizzazione allergica, ovvero la presenza di IgE specifiche per allergene. È un test che nell'allergia all'uovo presenta una "buona" sensibilità, capace cioè di individuare la gran parte dei malati, ma presenta di contro una "bassa" specificità, il che significa che risulta spesso positivo in soggetti sani<sup>52</sup>. Questo comporta che, laddove la diagnosi si

basasse solo su tale positività, una parte di soggetti SPT positivi verrebbe inutilmente messa a dieta di esclusione per l'uovo. Per tale motivo, il Test di Provocazione Orale (TPO) con alimento rimane anche per l'allergia all'uovo il "gold standard" diagnostico, malgrado le problematiche legate ai costi, all'impegno e, soprattutto, al rischio per il paziente di presentare reazioni anafilattiche potenzialmente letali.

Alla luce di queste considerazioni, ma anche perché con l'aumentare del diametro del pomfo aumenta la probabilità di un'allergia clinicamente rilevante, diversi autori hanno cercato di individuare il diametro del pomfo (il cosiddetto *cut-off*) capace di predire con un'elevata probabilità una risposta positiva di un TPO con uovo<sup>3 5 6 47 53 57</sup>. Nel considerare i risultati degli studi esposti di seguito è necessario ricordare che in letteratura sono stati proposti sia per gli SPT che per la determinazione delle IgE specifiche, principalmente due tipi di cut-off: quelli basati su un elevato valore predittivo positivo (VPP) e quelli basati su una elevata specificità del test (cut-off con il 95% della specificità).

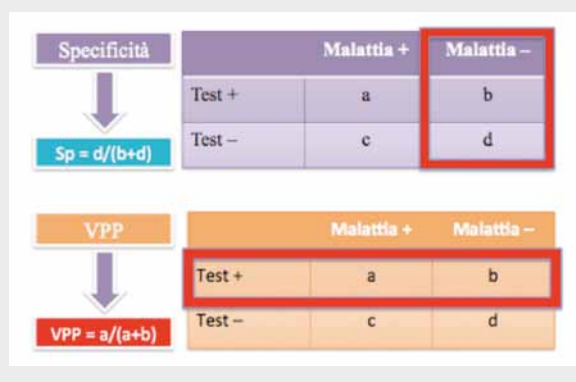
I cut-off basati sul VPP sono calcolati con la regressione logistica in modo da individuare valori di IgE specifiche o di diametro dello SPT al di sopra del quale è molto probabile (a seconda della percentuale scelta, ad esempio 90% o 95%, ...) che un TPO risulti positivo: questo consentirebbe di evitare il TPO, perché con questi valori di IgE o di SPT la diagnosi clinica è molto molto probabile. È oggi accettato che un cut-off con 95% VPP è un buon surrogato di un TPO, in quanto minimizza sia una sovradiagnosi di allergia alimentare legata all'utilizzo degli SPT e/o IgEs da soli, che un uso inutile, impegnativo e potenzialmente pericoloso del TPO. Questi cut-off però, essendo basati sul valore predittivo, dipendono dalla prevalenza dell'allergia nella popolazione studiata, e quindi sono applicabili solo in centri allergologici in cui si presume che la prevalenza della allergia alimentare sia simile a quella riscontrata negli studi che li hanno prodotti<sup>58</sup>.

I cut-off basati sul 95% della specificità invece sono generati di solito mediante la curva ROC. Poiché la specificità indica la probabilità di ottenere un test negativo in un soggetto sano, un cut-off con la specificità del 95% indica che solo il 5% dei soggetti sani risulterà falsamente positivo al test. Non variano con la prevalenza della malattia nella popolazione, non ci dicono nulla su quanto frequentemente il TPO risulterà positivo nei malati, ma ci permettono di selezionare meglio i bambini da sottoporre a TPO, in quanto ad alto rischio di averlo positivo (Box 1).

## Box 1. Pillole di statistica

La **specificità** di un test (Sp) indica la probabilità di ottenere un test negativo in un soggetto sano. Si calcola considerando la totalità della popolazione sana (in figura, i gruppi "b", cioè i sani con test positivo, e "d", cioè i sani con test negativo) e facendo il rapporto fra tutti i soggetti sani che hanno avuto un test negativo, e tutti i soggetti sani della popolazione in esame. Maggiore la specificità del test, minore sarà il numero di falsi positivi al test stesso. Quindi, un cut-off con una specificità del 95% indica che solo il 5% dei soggetti risulta falsamente positivo al test. Nel nostro caso, quindi, che solo il 5% dei soggetti sani ha purtroppo un valore di IgE eccedente quello del cut-off.

Il **valore predittivo positivo** di un test (VPP), invece, indica la probabilità che un paziente che abbia un test positivo sia effettivamente ammalato. Si calcola considerando la totalità della popolazione risultata positiva al test (in figura, i gruppi "a", cioè i malati con test positivo, e "b", cioè i sani con test positivo) e facendo il rapporto fra tutti i soggetti positivi al test e malati, e tutti i soggetti positivi al test della popolazione in esame. Maggiore il VPP del test, maggiore la possibilità che un test positivo indichi effettivamente la presenza della malattia. Quindi, un cut-off con un VPP del 95% indica che solo il 5% dei soggetti con test positivo non sono malati. Nel nostro caso, quindi, che solo il 5% dei pazienti con un valore di IgE superiore a quello indicato dal cut-off non siano davvero allergici.



Dato che i cut-off possono variare se realizzati nei confronti di un TPO con l'uovo cotto o crudo<sup>59</sup>, abbiamo suddiviso la analisi degli studi sulla base del tipo di uovo utilizzato durante il TPO, crudo o liofilizzato, per il quale è dimostrata una identità allergenica all'uovo crudo<sup>60,61</sup> oppure cotto.

### Cut-off degli SPT per l'uovo crudo o liofilizzato

In una recente revisione sistematica, Peters et al.<sup>62</sup> hanno individuato 7 studi condotti sul valore predittivo degli SPT nella diagnosi di allergia all'uovo verificata mediante TPO. A questi si sono aggiunti di recente altri due studi<sup>3,54</sup>. Le caratteristiche principali degli studi sono illustrate nella Tabella III. Gli studi sono stati condotti per la gran parte somministrando uovo crudo

o poco cotto (solo in due l'albume era bollito 2 minuti, e per questo motivo sono stati aggregati agli studi eseguiti con uovo crudo) ma differiscono per l'età e il tipo di popolazione arruolata, per la quantità e il tipo di uovo somministrato, per i criteri utilizzati per definire la positività del TPO, per le modalità impiegate per eseguire il TPO (aperto o in doppio cieco), per il diverso metodo statistico utilizzato per l'elaborazione dei cut-off, e di certo tutti questi fattori contribuiscono a giustificare i valori di cut-off molto difformi, da 3 a 14 mm, che tali studi hanno individuato.

Tuttavia aggregando questi studi sulla base a) dell'età della popolazione arruolata, inferiore<sup>5,6,54,55</sup> o superiore<sup>3,46,55-58</sup> a 2 anni (Tab. IVa e IVb) e b) del tipo di allergene utilizzato (estratto o alimento fresco) (Tab. IVc) e c) dei criteri diagnostici utilizzati per porre la diagnosi nel corso del TPO (la comparsa dei primi sintomi obiettivi o sintomi soggettivi ripetuti), è possibile notare che tale difformità si riduce notevolmente. Ciò attribuisce minor valore alle altre variabili elencate sopra che pure potrebbero influire sul valore dei cut-off, la storia clinica, la marca dell'estratto, il fatto che il TPO sia stato eseguito in aperto o in doppio cieco, ecc.

In particolare, utilizzando gli estratti commerciali, nei bambini con età inferiore a 2 anni i cut-off oscillano dai 3 ai 5 mm mentre in quelli con età superiore ai 2 anni i cut-off variano tra i 7 e i 9 mm<sup>3,46,55</sup>. Utilizzando invece l'alimento fresco per eseguire gli SPT, il cut-off oscilla tra i 13 e i 14 mm.

Diverso dagli altri è il lavoro di Tripodi et al.<sup>58</sup> che analizza una popolazione di bambini di età media 2,6 anni (range 1,1-15,7 anni) con sospetta o certa allergia all'uovo IgE mediata. In questo studio il TPO non veniva interrotto alla comparsa dei primi sintomi obiettivi, ma continuato fino alla comparsa di una reazione generalizzata. L'autore trova che la migliore performance di predittività positiva del TPO è data dalla titolazione dell'end-point (ETP) per estratto di albume. Tale tecnica consiste nell'applicare dosi crescenti dell'allergene (utilizzando diluizioni seriali dello stesso) sulla superficie del braccio, similmente a quanto accade in un TPO. Un VPP e una specificità del 100% vengono rilevati per pomfi  $\geq 3$  mm alla diluizione 1:256 dell'estratto di albume, con LR per test positivo all'infinito. Questo significa che pomfi di analoghe dimensioni per questa diluizione o per diluizioni superiori corrispondono sempre a un TPO positivo. Come però sottolineano gli autori, tali risultati devono essere validati da centri che utilizzino estratti di potenza diversa.



L'utilizzo dei cut-off realizzati con SPT per porre la diagnosi di allergia all'uovo senza eseguire il TPO è stato suggerito anche da Linee Guida o Consensus internazionali<sup>31 63 64</sup>. La gran parte di questi documenti propone gli stessi cut-off per l'uovo: pomfo di diametro  $\geq 7$  mm per estratto di albume nei bambini sopra i 2 anni (26-27), e  $\geq 5$  mm al di sotto di questa età<sup>64</sup>. Tali Linee Guida sottolineano comunque che i cut-off non costituiscono una controindicazione all'esecuzione di un TPO, ma vanno sempre interpretati nel contesto della storia clinica del singolo paziente, e devono essere frequentemente ridiscussi in accordo con le nuove evidenze, così come la negatività del test (diametro  $< 3$  mm) non esclude un TPO positivo. Si discostano da queste solo le Linee Guida britanniche sulla gestione dell'allergia all'uovo<sup>51</sup> che considerano, sulla base dei dati della letteratura e dell'opinione di un gruppo di esperti, che l'allergia è da considerare "probabile" per pomfi con estratto di albume  $\geq 3$  mm se il paziente riporta una storia tipica di reazione allergica IgE mediata o  $\geq 5$  mm se l'anamnesi risulta atipica o se l'alimento non è mai stato assunto dal paziente. Tuttavia, nessuna delle sovraccitate Linee Guida ha proposto specifici cut-off per alimenti freschi.

### **Cut-off degli SPT per l'uovo cotto**

Cinque studi hanno indagato l'efficacia diagnostica degli SPT per l'uovo, 4 eseguiti con l'estratto e uno con il Prick by Prick (PbP) per il muffin con uovo cotto, nei confronti della assunzione di uovo cotto. Alcuni di questi hanno indagato anche l'efficacia diagnostica delle molecole allergeniche dell'uovo, e saranno trattati più approfonditamente nei paragrafi successivi. Des Roches ha studiato 60 bambini di circa 6 anni con allergia all'uovo cotto dimostrata mediante TPO con uovo cotto in matrice (torta). Gli autori non specificano la quantità di uovo assunta durante il TPO né eventuali cut-off diagnostici, ma evidenziano come gli SPT per il bianco e per il rosso dell'uovo sono mediamente più elevati nei bambini con allergia all'uovo cotto (rispettivamente 10,1 e 9,5 mm) rispetto a quelli che lo tollerano (rispettivamente 6,4 e 6,0 mm)<sup>37</sup>. Lieberman ha condotto retrospettivamente uno studio su 100 OFC in bambini di circa 6 anni eseguiti con uovo cotto in matrice di grano (muffin con 1/3 di uovo) senza trovare differenze nel diametro medio degli SPT per il bianco dell'uovo tra gli allergici e i tolleranti (7 mm per entrambi)<sup>38</sup>. Bartnikas ha studiato retrospettivamente l'efficacia diagnostica degli SPT per il bianco dell'uovo (Greer Laboratories) nei confronti del TPO con uovo cotto in matrice (muffin

con 1/3 di uovo) in 169 bambini di circa 6 anni. Il diametro degli SPT era significativamente più elevato nei bambini allergici all'uovo cotto (mediana 13 mm) rispetto a quelli che lo tolleravano (9 mm). Gli autori hanno individuato un cut-off con il 95% della specificità per l'allergia all'uovo cotto di 25 mm<sup>45</sup>. Cortot ha studiato una piccola popolazione (n. 52) di bambini allergici all'uovo di circa 7 anni somministrando un muffin o torta con 1/3 di uovo. Gli autori dimostrano che con l'aumentare del diametro degli SPT per il bianco dell'uovo aumenta il rischio di reazione all'uovo cotto e la differenza nel diametro mediano del pomfo tra gli allergici all'uovo cotto (19 mm) e i tolleranti (12 mm) eseguito entro 6 mesi dal TPO era statisticamente significativa. Nessun bambino con SPT  $< 10$  mm è risultato allergico all'uovo cotto<sup>39</sup>. Infine Tan ha studiato 143 bambini di circa 4 anni con sospetta allergia all'uovo somministrando un muffin con 1/6 di uovo cotto. Gli autori hanno studiato l'efficacia diagnostica del PbP con il Muffin. La mediana del PbP era significativamente superiore negli allergici all'uovo cotto (6 mm) rispetto ai tolleranti (4 mm)<sup>42</sup>.

In conclusione le differenze nei risultati degli studi non permettono di proporre un cut-off per gli SPT che possa predire una reazione all'uovo cotto. In linea di massima tuttavia è probabile che tali cut off siano superiori a quei 7 mm dimostrati per l'assunzione di uovo crudo nei bambini di età superiore ai 2 anni.

---

### **Le IgE specifiche e i cut-off diagnostici**

La ricerca delle IgE specifiche nel siero può essere eseguita con differenti metodiche (radiomunologiche, immunoenzimatiche, fluorimetriche ecc.). Tra tutte le metodiche, il RAST (RadioAllergo Sorbent Test) è stata la prima ad essere introdotta in commercio. In seguito sono state introdotte e si sono rapidamente affermate numerose metodiche immunoenzimatiche (ELISA e varianti) per la determinazione delle IgE specifiche, fondamentalmente analoghe nei principi generali a quelle radioimmunologiche, ma con enzimi quali marcatori in alternativa ai radisotopi. Tali metodiche permettono una valutazione quantitativa delle IgE specifiche (in kU/l o in UI/ml). Attualmente, la metodica che offre maggiori garanzie e che viene utilizzata negli studi più qualificati è l'ImmunoCAP® (metodica immunoenzimatica)<sup>48</sup>, che permette la ricerca e la valutazione quantitativa delle IgE specifiche nei confronti dell'estratto di albume e di tuorlo dell'uovo.

**Tab. III.** Caratteristiche principali degli studi che hanno indagato l'efficacia diagnostica degli SPT nei confronti del TPO con uovo.

	Popolazione	Età *mediana (range) °media (± DS)	Diametro di ponfo precluso al challenge	Test di provocazione	
Boyano Martínez	Bambini con storia di reazione allergica immediata all'uovo o di sospetta allergia	*16 mesi (11-24 mesi)	< 3 mm	Aperto	
Peters	Bambini SPT positivi (≥ 2 mm) per i più comuni alimenti	°12,6 mesi (± 0,69 mesi)	< 2 mm	Aperto	
Sporik	Bambini con sospetta allergia ad alimenti o ritestati se challenge positivo datato più di 12 mesi	*36,2 mesi (1,1-154 mesi)	Nessuno	Aperto	
Monti	Bambini con dermatite atopica che non avevano mai ingerito uovo	*5 mesi (1-19 mesi)	Nessuno	Aperto	
Dièguez	Bambini con diagnosi di allergia all'uovo, in cui viene valutata la persistenza dell'allergia	*2,5 anni (15 mesi-16 anni)	< 3 mm	DBPCFC	
Calvani	Bambini con storia di reazione allergica ad alimenti e/o IgEs rilevabili	°4,4 anni (± 2,8 anni)	Nessuno	Aperto, DBPCFC (effettuato quando sintomi "solo soggettivi" al TPO in aperto)	
Vergeste	Bambini con sospetta allergia ad alimenti	*22 mesi (3 mesi - 14.5 anni)-	< 3 mm	DBPCFC, aperto (bambini < 1aa con storia di allergia IgE mediata)	
Mehl	Bambini con sospetta allergia ad alimenti o con dermatite atopica moderata/ severa e SPT e/o IgE positivi	*13 mesi (3 mesi-14 anni)-	< 3 mm	DBPCFC, aperto (bambini < 1aa con storia di allergia IgE mediata)	
Tripodi	Bambini con sospetta allergia all'uovo IgE-mediata o con storia di allergia certa, sulla base di un recente (< 1aa) TPO positivo o di un'anafilassi (Sampson 2006)	°6,2 anni (± 4,2 anni)	< 3 mm	Aperto	

- Età riferita a tutta la popolazione studiata e non ai soli bambini sottoposti a TPO per uovo.

	Alimento e dose finale al TPO	Criteri per definire la positività di un TPO	
		Tipo di reazione avversa	Tempi di reazione avversa
	1/2 albume crudo (1/2 tuorlo crudo, se storia di reazione allergica ad esso)	Sintomi obiettivi e/o soggettivi (nausea, dolore addominale)	Entro 2 ore dall'ultima dose al challenge
	1 uovo crudo	Almeno 1 dei seguenti: 3 o più lesioni orticarioidi (non da contatto) persistenti per più di 5 minuti, angioedema periorale o periorbitale, vomito severo persistente o anafilassi (evidenza di compromissione circolatoria o respiratoria) + SPT $\geq$ 2 mm o IgEs $\geq$ 0,35 kU/L	Entro 2 ore dall'ultima dose al challenge o nei 7 giorni in cui viene proseguita l'assunzione dell'alimento a domicilio
	Albume poco bollito (circa 2 minuti) di 1 uovo, (analogo challenge a domicilio per tuorlo)	Solo sintomi obiettivi (incluso severo peggioramento dell'eczema)	Nelle 48 ore di ricovero o nei 7 giorni in cui viene proseguita l'assunzione dell'alimento a domicilio
	1 uovo crudo	Sintomi obiettivi (incluso peggioramento dell'eczema) e/o soggettivi (nausea, dolore addominale, SOA)	Nelle 32 ore di ricovero o negli 8 giorni in cui viene proseguita l'assunzione dell'alimento a domicilio
	1 albume crudo seguito da 1 uovo intero cotto 2 min	Sintomi obiettivi e/o soggettivi (dolore addominale)	Entro 2 ore dall'ultima dose al challenge
	1 uovo crudo (88% casi) 1 uovo cotto (12% casi)	Sintomi obiettivi (incluso peggioramento dell'eczema) e/o ripetuti e severi sintomi soggettivi (nausea, prurito del palato, lingua o labbra, dolore in gola, dolore addominale)	Entro 2 ore dall'ultima dose al challenge
	1 uovo crudo	Sintomi obiettivi (incluso peggioramento dell'eczema) e/o soggettivi (dolore addominale)	Nelle 48 ore di ricovero per ogni challenge
	1 uovo crudo	Sintomi obiettivi (incluso peggioramento dell'eczema: incremento di 10 punti allo SCORAD)	Nelle 48 ore di ricovero per ogni challenge
	1 uovo crudo	$\geq$ grado 3 di Sampson, con coinvolgimento di almeno due organi	Entro 2 ore dall'ultima dose al challenge

**Tab. IV.** Studi e cut-off proposti per la diagnosi di allergia all'uovo crudo.

**Tab. IVa** – SPT con estratto ed età < 2 anni

Autore	Numero TPO	Popolazione	Età *mediana (range) °media (±DS)	Prevalenza di allergia (%)	Metodo	Risultati	SPT cut-off (mm) (produttore)	SPT (estratto)
Boyano Martinez	81 <sup>w</sup>	Bambini con storia di reazione allergica immediata all'uovo o di sospetta allergia	*16 mesi (1-24 mesi)	79	Curva ROC	93% VPP 71% Sp	3 (proprio laboratorio)	albume
Peters	652	Bambini SPT positivi (≥ 2 mm) per i più comuni alimenti	°12,6 mesi (±0,69 mesi)	68	Regressione logistica	95% PPV 93% Sp	4 (ALK-ABELLO)	uovo
Sporik	39 <sup>ww</sup>	Bambini con sospetta allergia ad alimenti o ritestati se challenge positivo datato più di 12 mesi	*36,2 mesi (1,1-154 mesi)	74	Curva ROC	100% Sp	5 (DOME HOLLISTER STIER)	albume
Monti	107	Bambini con dermatite atopica che non avevano mai ingerito uovo	*5 mesi (1-19 mesi)	67	Regressione logistica e curva ROC	100% VPP 100% Sp	5 5 (NEO-ABELLO)	albume tuorlo

**Tab. IVb** – SPT con estratto ed età > 2 anni

Autore	Numero TPO	Popolazione	Età *mediana (range) °media (±DS)	Prevalenza di allergia (%)	Metodo	Risultati	SPT cut-off (mm) (produttore)	SPT (estratto)
Sporik	82 <sup>ww</sup>	Bambini con sospetta allergia ad alimenti o ritestati se challenge positivo > 12 mesi	*36,2 mesi (1,1-154 mesi)	78	Curva ROC	100% Sp	7 (DOME HOLLISTER STIER)	albume
Calvani	218	Bambini con storia di reazione allergica alimentare e/o IgEs rilevabili	°4,4 anni (±2,8 anni)	56	Regressione logistica	92% VPP 98% Sp 100% VPP 100% Sp	9 7 (LOFARMA, ALK, STALLERGENES)	albume tuorlo
Diègutez	157	Bambini con diagnosi di allergia all'uovo, in cui viene valutata la persistenza dell'allergia	*2,5 anni (15 mesi-16 anni)	64	Curva ROC	95% VPP 98% Sp	9 (BIAL ARISTEGUI)	albume

**Tab. IVc** – SPT con alimento fresco (prick by prick)

Autore	Numero TPO	Popolazione	Età *mediana (range) °media (±DS)	Prevalenza di allergia (%)	Metodo	Risultati	SPT cut-off (mm) (produttore)	SPT (estratto)
Calvani	218	Bambini con storia di reazione allergica alimentare e/o IgEs rilevabili	°4,4 anni (±2,8 anni)	56	Regressione logistica	100% VPP 100% Sp	13	albume
Vergeste	160	Bambini con sospetta allergia ad alimenti	*22 mesi (3 mesi-14,5 anni)-	63	Regressione logistica	95% VPP	13	miscela di albume + tuorlo
Mehl	193	Bambini con sospetta allergia ad alimenti o con dermatite atopica moderata/ severa e SPT e/o IgE positivi	*13 mesi (3 mesi-14 anni)-	66	Regressione logistica	95% VPP	14	miscela di albume + tuorlo

VPP: Valore Predittivo Positivo; Sp: Specificità.

-56 TPO per uovo + 25 bambini in cui non è stato eseguito, perché considerato positivo (storia di anafilassi o multipli episodi di orticaria e angioedema < 2 ore dall'assunzione, con ultimo episodio < 3 mesi dalla visita e SPT/IgE positivi).

-Sottogruppo di un totale di 121 bambini sottoposti a TPO per uovo.

-Età riferita a tutta la popolazione studiata e non ai soli bambini sottoposti a TPO per uovo.

Come per gli SPT, esiste una relazione diretta tra i livelli di IgE specifiche e probabilità di reazione clinica all'uovo: sebbene molti pazienti con test positivo per le IgE, non presentino alcuna reattività clinica, con l'aumentare del valore aumenta la probabilità di una reazione clinica. Per tale motivo, come per gli SPT, anche per le IgE specifiche sono stati proposti vari cut-off per la diagnosi dell'allergia all'uovo, al fine di definire quelli per i quali l'esecuzione del TPO risulti inutile o procrastinabile.

### **Cut-off diagnostici delle IgE specifiche per l'allergia all'uovo crudo o liofilizzato**

Sampson fu il primo a proporre, con uno studio retrospettivo, che un cut-off superiore a 6 kU/l era in grado di predire un TPO positivo con l'uovo crudo nel 95% dei casi<sup>65</sup>. In seguito numerosi altri studi hanno cercato di correlare il valore delle IgE specifiche per l'uovo crudo con il risultato del TPO. A parte il successivo lavoro di Sampson, nessuno di questi studi ha confermato il suddetto cut-off, e anzi sono stati suggeriti di volta in volta dei cut-off molto diversi. Tuttavia, come illustrato nella Tabella V, è necessario sottolineare che, come per gli SPT, gli studi sono piuttosto diversi tra loro per alcune variabili in grado di influire sui cut-off riscontrati, come l'età della popolazione arruolata. Altri criteri probabilmente in grado di influire sono i criteri di inclusione negli studi, i metodi seguiti nell'esecuzione del TPO (aperto, DBPCFC), i criteri con cui viene considerato positivo il TPO, la prevalenza dell'allergia all'uovo e dell'eczema atopico nelle diverse popolazioni. Inoltre rendono chiaramente ben diversi i cut-off e livelli di significatività adottati nei diversi studi (90%, 95%, 99%, 100%). Infine, anche il fatto che il range delle IgE specifiche oscilla da 0,1 kU/l a oltre 100 kU/l mentre diametro del pomfo degli SPT varia generalmente da 1 mm a 10-20 mm, può contribuire a spiegare le oscillazioni più marcate osservate per i cut-off per le IgE specifiche rispetto a quelle osservate per gli SPT.

Per tali motivi abbiamo cercato di uniformare gli studi facendo riferimento a) solo ai cut-off del 95% e b) tenendo in considerazione l'età della popolazione. In questo modo è possibile osservare che i 2 studi eseguiti in popolazione di età inferiore a 2 anni (età media circa 1 anno) presentano i cut-off più bassi, che oscillano tra i 1,2 kU/l di Osterballe e 1,7 kU/l di Peters<sup>54 67</sup>. Nei rimanenti studi, che arruolano popolazioni di età superiore, i cut-off oscillano tra 1,3 kU/l di Osterballe e 15,9 kU/l di Mehl<sup>57 68</sup>.

In Tabella VI, sono riportati gli studi che non rispettano i criteri suddetti soprattutto per le modalità di esecuzione del TPO e per la mancanza di un cut-off del 95% oltre che per altre caratteristiche metodologiche indicate in Tabella per ogni singolo studio.

### **Cut-off diagnostici delle IgE specifiche per l'allergia all'uovo cotto**

Solo 7 studi hanno indagato il cut-off delle IgE specifiche per il bianco dell'uovo nei confronti di un TPO effettuato con uovo cotto. Sei di questi 7 studi hanno ricercato anche l'efficacia delle molecole allergeniche dell'uovo, e saranno quindi trattati con maggior dettaglio nella sezione successiva (Tab. VIIa). Di questi 6 studi 2 non sono stati in grado di indicare dei cut-off. Tre dei quattro studi rimanenti hanno proposto dei cut-off, ricercati con il 95% della specificità, che oscillano tra i 9,65 di Bartnikas e il 30,7 kU/L di Ando. Il quarto studio ha proposto un cut-off con il 95% del VPP di 61,8 kU/l. In generale, questi cut-off appaiono superiori a quelli proposti per la assunzione di uovo crudo. Il settimo studio è stato condotto retrospettivamente da Lieberman su 100 OFC eseguiti con uovo cotto in matrice di grano (Muffin). Lo studio ha evidenziato che un Cut-off di 10 kU/L ha il 94% della specificità nei confronti di un TPO positivo<sup>38</sup>.

Possiamo quindi concludere con alcune annotazioni pratiche:

- la decisione di effettuare un TPO per saggiare l'eventuale acquisizione di tolleranza all'alimento dipende dall'età del bambino, dalla gravità della reazione clinica iniziale, dalla storia clinica, dall'età in cui l'allergia ha maggiori probabilità di essere guarita (per l'uovo a 3 anni) e dai risultati di valutazioni ripetute dei livelli di IgE specifiche (la riduzione nel tempo suggerisce una più probabile tolleranza);
- la presenza delle IgE specifiche può essere usata per confermare una sensibilizzazione allergica all'uovo, ma la sua assenza non esclude la possibilità di una reazione clinica;
- la probabilità di una reazione clinica al TPO aumenta con l'aumentare del valore predittivo delle IgE specifiche e si riduce gradualmente con valori più bassi<sup>31</sup>;
- i risultati delle IgE specifiche non costituiscono una indicazione o una controindicazione assoluta all'esecuzione del TPO e devono essere interpretati nel contesto della storia clinica del singolo paziente<sup>31</sup>;
- è possibile che con l'aumento delle IgE specifiche per l'uovo aumenti anche la possibilità di reazioni gravi e non è definibile un cut-off al di sotto del

**Tab. V.** Performance dei livelli sierici delle IgE specifiche rilevati con ImmunoCAP® nella diagnostica dell'allergia all'uovo crudo\*.

Studi	N°	Età	Metodo (uovo crudo)	Allergia all'uovo (%)	Dermatite Atopica (%)	Cut-off (VPP del 95% <sup>**</sup> )
Peters 2013	652 (tutti con SPT + e indipendentemente dall'aver già assunto l'uovo)	Tutti < 2 aa. Media 12,6 mesi	OC	68	54	1,7
Osterballe 2003	56	< 2 aa.	OC 1 uovo crudo pastorizzato	64	100	1,2
Celik-Bilgili 2005	178	Mediana 13 mesi	OC (challenge in aperto)		88	12,6
Mehl 2006	437	Mediana 13 mesi	DBC (challenge in doppio cieco; OC se <1a. e chiara storia di reazione immediata)	29	90	15,9
Roehr 2001	42	Mediana 13 mesi	DBC	51	100	17,5 (VPP = 100%)
Ott 2008	60	Mediana 14 mesi	DBC (71%) OC (29%)	75	95	10,18
Osterballe 2003	56	> 2 aa.	OC	64	100	1,3 (VPP = 100%)
Crespo 1994	40	Media 2,9 aa. (TPO +) 4,67 aa. (TPO -)	OC (bianco di un uovo sbattuto)	62,5	0	1,20 (VPP = 92%)
Sampson 2001	100	Mediana 3,8 aa.	DBC (uovo disidratato)	80	60	6 (VPP = 96%)
Sampson 1997	196	Media 5,2 aa. (bambini e adolescenti)	DBC (uovo disidratato)	73	100	6

\* Dove non altrimenti specificato, si intenda IgE specifiche dirette verso l'estratto di uovo o dato non indicato dagli autori.

\*\* Dove non altrimenti specificato in tabella.

quale sia possibile escludere una reazione grave<sup>31 68</sup>;

- la maggior parte degli studi sopra elencati sono stati effettuati in centri di riferimento, per cui è possibile che i cut-off realizzati con il VPP riportati non siano trasferibili alla popolazione generale, ma tuttavia sono adottabili da centri di allergologia nei quali sia presumibile una simile prevalenza di allergia all'uovo<sup>69</sup>.

Già da alcuni anni gli autori americani hanno proposto per la allergia all'uovo cut-off del 95% di 2 kUI/L per i bambini al di sotto di 2 anni e di 7 per quelli

di età superiore<sup>69</sup>. Gli autori non specificano se ci si riferisca all'assunzione di uovo cotto o crudo ma si riferiscono principalmente agli studi di Sampson, che sono stati fatti con uovo crudo. Alla luce dei dati della recente letteratura, riteniamo che sia possibile confermare il cut-off del 95% nei confronti della assunzione di uovo crudo di 2 kUI/ml nei bambini di età inferiore a 2 anni ma al di sopra di questa età sono stati proposti valori piuttosto variabili. Tra questi il cut-off con VPP del 95% più elevato è 15,9 kUI/L e potrebbe essere assunto come valore al di sopra del quale sia possibile considerare di evitare il TPO con

**Tab. VI.** Studi esclusi (motivazioni in Tabella).

Studi	N°	Età	Metodo	Allergia all'uovo (%)	Dermatite Atopica (%)	Cut-off del 95%*	Metodo statistico	Motivazione
Komata 2007	969	Mediana 1,5 mesi	OC	49	74	13 (< 1 a) 23 (1-2 aa)	RL	Non specifica se uovo cotto o crudo.
Boyano-Martinez 2001	82	Media 16 mesi (tutti < 2 aa.)	OC	79	43	0,35 (Cut-off 94%)	ROC	Challenge con uovo cotto e poi crudo (popolazione selezionata) e con ½ uovo e non con uovo intero.
Komata 2007	969	> 2 aa.	OC	49	74	30	RL	Non specifica se uovo cotto o crudo né la quantità utilizzata.
Ando 2008	108	Da 14 mesi a 13 aa. Mediana 34,5 mesi	DBC	64	98	7,38	ROC	Challenge con uovo cotto e poi crudo.
Benhamou 2008	51 (33 challenges con crudo e 18 con cotto)	Da 16 mesi a 11,9 aa. Mediana 3,9 aa.	OC (DBC se > 3 aa, e presenza di sola DA o sintomi non chiari)	69	-	17,40	RL	Challenge con uovo crudo e cotto. Calcolo dei Cut-off aggregando i risultati.
Alessandri 2012	68	Mediana 4,1 aa.	DBC	48,5	62	Albumi 1,2 (57%) Tuorlo 0,11 (64%)	ROC	Challenge prima con il cotto e poi con il crudo. Non ricercato il Cut-off 95%.
D'Urbano 2010	46	Mediana 4,8 aa.	OC	48	-	25,3 (Clinical Decision Point)	ROC RL	Challenge prima con il cotto e poi con il crudo. Calcolo del Cut-off aggregando i risultati.
Perry 2004	119	Mediana 5,6 aa.	OC	43	71	2 (50% di probabilità di challenge negativo)	-	Non calcolato il Cut-off 95%. Non specificato se challenge con uovo cotto o crudo.

\* Dove non altrimenti specificato in Tabella.

**Tab. VII.** Caratteristiche principali degli studi che hanno indagato l'efficacia diagnostica delle IgE specifiche nei confronti del TPO con uovo. A) uovo cotto; B) uovo cotto e poi crudo; C) uovo crudo.

A) Uovo cotto								
Autore	Popolazione	Età	TPO	Determinazione sIgE	Metodo statistico	EW (Cut-off) (kU/L)	OA (Cut-off) (kU/L)	OM (Cut-off) (kU/L)
Ando 2008	108 bambini con sospetta allergia all'uovo	14 mesi-13 anni (mediana 34,5 mesi)	DBPCFC bollito 60 min a 90 gradi (1 uovo)	CAP	95% VPP	30,7	29,3 kU/L	10,8 kU/L
Caubet 2012	117 bambini allergici all'uovo	1,6-18,6 anni (media 6,9 anni)	OFC aperto per uovo cotto al forno (1/3 di uovo)	CAP	95% VPP	26,2	25,3	12,8 kU/L
Cortat 2012	52 bambini allergici all'uovo	2,2-18 anni (mediana 7,2 anni)	OFC in aperto con un muffin o una torta (1/3 di un uovo)	CAP	95% VPP	ND	ND	ND
Haneda 2012	100 bambini mai esposti all'uovo (33% allergici   TPO)	12-23 mesi (mediana 17 mesi)	OFC aperto per uovo cotto (bollito > 20 min) (1/2 uovo)	CAP	RL 95% VPP	61,8	ND	26,6
Min 2013	41 bambini con sospetta allergia all'uovo (mai assunto)	3-23 mesi (mediana 16 mesi)	Bianco di Uovo bollito per 15 minuti	CAP	95% VPP	ND	ND	Nd
Bartnikas 2013	169 bambini con allergia all'uovo e sensibilizzazione (SPT < 35 mm o IgE per OVM < 4 kU/L)	0,84-17,7 anni (mediana 5,5 anni)	OFC in aperto con un muffin o una torta (1/3 di un uovo)	CAP	Sp 95%	9,65	ND	3,3

VPP: Valore Predittivo Positivo; Sp: Specificità; RL: Regressione Logistica; ND: Non Disponibile.

B) Uovo cotto e poi crudo								
Autore	Popolazione	Età	TPO	Determinazione sIgE	Metodo statistico	EW (Cut-off) (kU/L)	OA (Cut-off) (kU/L)	OM (Cut-off) (kU/L)
Dieguez 2009	157 bambini con allergia all'uovo sottoposti a TPO per tolleranza	1-16 anni	In DBPC eseguito in 5 giorni iniziando con tuorlo cotto poi albume cotto poi crudo	CAP	RL	25	2	2
Marriage 2012	47 bambini con allergia all'uovo già nota e possibile superamento della stessa	2-16 anni (mediana 4,6 anni)	OFC (aperto) per uovo cotto e crudo	CAP	RL	10		6
D'Urbano 2010	104 bambini con sospetta allergia IgE mediata (di cui 46 all'uovo)	4,9 mediana (0,7-15 anni)	TPO in aperto con uovo bollito 10 minuti e poi crudo	ISAC	RL	25,3	2,2 (ISU)	0,86 (ISU)
Alessandri 2012	68 bambini con sospetta allergia all'uovo	1-11 anni (mediana 4,1 anni)	DBPCFC con uovo cotto 10 minuti a 100°	ISAC	RL	ND	ND	ND

RL: Regressione Logistica; ND: Non Disponibile.

C) Uovo crudo								
Autore	Popolazione	Età	TPO	Determinazione sIgE	Metodo statistico	EW (Cut-off) (kU/L)	OA (Cut-off) (kU/L)	OM (Cut-off) (kU/L)
Ott 2008	130 bambini con sospetta allergia alimentare di cui 60 con allergia all'uovo	5-150 mesi (mediana 14)	TPO in aperto con uovo crudo	CAP e ISAC		ND	ND	ND

ND: Non Disponibile.



uovo crudo. In questi casi potrebbe comunque essere eseguito un TPO con uovo cotto, in quanto i cut-off delle IgE specifiche proposti per l'uovo cotto sono più frequentemente superiori di quelli proposti per l'uovo crudo. Il cut-off con il 95% della specificità più elevato descritto nei confronti del TPO con uovo cotto è di circa 30 kUI/L, e di questo si può tenere conto nell'eseguire un TPO con uovo cotto.

### **Cut-off degli allergeni molecolari per la diagnosi e per l'esecuzione del TPO**

In Letteratura, ormai diversi autori hanno indagato l'efficacia diagnostica del dosaggio delle molecole allergeniche dell'uovo, in particolare dell'Ovalbumina (OVA) e dell'Ovomucoide (OVM) nei confronti della diagnosi di allergia all'uovo. Gli studi sono molto diversi tra loro, in quanto la maggior parte di essi si focalizza sulla ricerca delle IgE specifiche nei confronti delle due molecole, mentre solo due studi si sono basati sull'analisi dei risultati degli SPT. Alcuni hanno valutato il TPO con uovo cotto, altri inizialmente con uovo cotto e successivamente crudo, uno studio riporta i risultati ottenuti con test di provocazione con il solo uovo crudo. In alcuni studi è stata ricercata l'efficacia diagnostica, ma non sono stati proposti cut-off.

Per rendere il più possibile confrontabili i risultati, sono stati sintetizzati in Tabella VII, sulla base di quale tipo di uovo era stato somministrato durante il TPO.

### **Cut-off delle IgE specifiche per le molecole dell'uovo nei confronti dell'assunzione di uovo cotto**

Sei studi hanno indagato l'efficacia diagnostica delle sIgE per il bianco dell'uovo e per OVA e OVM, rispetto a un TPO eseguito con uovo cotto (Tab. VIIa). Gli studi di Min e Cortot sono stati eseguiti su una piccola popolazione e non sono riusciti a determinare dei cut-off<sup>40 44</sup>. Gli altri 4 studi hanno arruolato bambini di età piuttosto differenti, variabili dai 17 mesi di età mediana dello studio di Haneda<sup>41</sup> e i 6,9 anni di età mediana di Caubet<sup>30</sup>. Anche la quantità dell'uovo somministrata e la sua cottura erano diverse (da 1/3 di uovo cotto al forno nello studio di Bartnikas e Caubet<sup>30 45</sup> a 1 uovo bollito per 60 minuti a 90 gradi in quello di Ando)<sup>28</sup>. Tre dei quattro studi hanno proposto dei cut-off, ricercati in entrambi con il 95% della specificità, piuttosto diversi tra loro: in particolare il cut-off del 95% della specificità per l'ovomucoide variava da 3,3 kUI/L di Bartnikas e 12,8 di Caubet<sup>30 45</sup>. Da sot-

tolinare il fatto che sia nello studio di Caubet che in quello di Bartnikas vi erano diversi bambini che reagivano all'uovo cotto senza IgE specifiche nei confronti dell'OVM. Nello studio di Ando la misurazione delle sIgE per OVM appare discriminare meglio gli allergici all'uovo cotto da quelli allergici anche all'uovo crudo, rispetto al dosaggio delle IgE specifiche per l'albumina in toto<sup>28</sup>, ma questo aspetto non viene confermato dallo studio di Bartnikas né da quello di Caubet.

Caubet ha analizzato anche il ruolo dell'interazione tra sIgE e IgG<sub>4</sub> specifiche (sIgG<sub>4</sub>) per OVM e OVA nel predire la tolleranza all'uovo<sup>30</sup>. Se da un lato le sIgG<sub>4</sub> da sole non si sono rivelate utili a tale scopo, dall'altro l'analisi dell'interazione tra OVM- e OVA-sIgG<sub>4</sub> e sIgE, espressa come il rapporto sIgE/sIgG<sub>4</sub>, si è dimostrato più preciso delle sole sIgE nella distinzione tra soggetti a rischio di reazione o tolleranti all'uovo cotto.

Nello studio di Haneda, il cut-off per OVM, ricercato con il 95% del VPP con la regressione logistica, risulta di 26,6 kUI/L, mentre un valore inferiore a 0,35 kUI/L sembra avere un Valore Predittivo Negativo (VPN) dell'88%<sup>41</sup>. Secondo tali autori, le sIgE per l'OVM avrebbero un valore predittivo migliore rispetto all'estratto di albumina, ma gli autori concludono che è comunque più prudente eseguire un TPO con uovo cotto nei bambini sensibilizzati all'uovo, anche se le IgE per OVM sono negative.

### **Cut-off delle IgE specifiche per le molecole dell'uovo nei confronti dell'assunzione di uovo inizialmente cotto e poi crudo**

Cinque studi hanno indagato l'efficacia diagnostica di OVA e OVM nei confronti di un TPO eseguito con uovo cotto e poi, se negativo, con uovo crudo (Tab. VIIb). Alcuni di questi studi hanno dosato le IgE specifiche mediante CAP e altri con ISAC. Negli studi veniva individuato un cut-off, ma questo aggregava i TPO positivi per uovo sia cotto che crudo.

Ando et al., nello studio già citato relativamente all'uovo cotto, individua dei cut-off di 9,84 kUI/L per OVA e 5,21 kUI/L per OVM predittivi di reazione o meno all'assunzione di uovo crudo<sup>28</sup>.

Nello studio di Diéguez<sup>47</sup>, 157 bambini con allergia all'uovo sono stati valutati nel tempo mediante TPO con uovo cotto e crudo, per evidenziare un eventuale sviluppo della tolleranza nei confronti dell'alimento. Nella popolazione in esame, un cut-off con VPP del 95% è stato evidenziato per un valore di IgE specifiche di 2 KU/L sia per l'OVM che per OVA.

Marriage et al. riportano che la sola presenza di sIgE per estratto d'albume e OVM (valore > 0,35 kU/l) è sufficiente per predire la persistenza dell'allergia all'uovo<sup>48</sup>. Nella discussione accennano che il cut-off ottimale del 95% che predirebbe la reazione all'uovo cotto estensivamente è di 10 KU/l per l'albume e di 6 KU/l per l'OVM<sup>48</sup>.

Nello studio di D'Urbano<sup>49</sup>, i pazienti venivano sottoposti a un TPO con uovo cotto e, in caso di negatività, con uovo crudo. Il lavoro ha confermato la buona efficacia diagnostica delle IgE specifiche per OVM (valutate tramite ISAC®), risultata superiore all'albume, e ha proposto dei cut-off diagnostici con VPP del 95% pari a 25,3 kU/l per l'albume, a 0,86 ISU per OVM e a 2,2 ISU per OVA. Tuttavia, occorre tenere presente, nella pratica clinica, che l'ISAC® è una metodica semi-quantitativa, e quindi non in grado di fornire valori assoluti della concentrazione sierica delle IgE nei confronti degli allergeni.

Infine nello studio di Alessandri non veniva ricercato un cut-off diagnostico<sup>50</sup>. Gli autori riportano comunque che la presenza o meno di sIgE per OVM all'ISAC® rappresenta un buon test per la distinzione tra soggetti reattivi all'uovo in genere (presenza di sIgE) e tolleranti all'uovo cotto (assenza di sIgE). Anche in tale studio, il test con la migliore performance diagnostica è risultato essere il prick by prick eseguito con albume bollito, con pomfo di diametro medio pari a circa 4 mm.

#### **Cut-off delle IgE specifiche per le molecole dell'uovo nei confronti dell'assunzione di uovo crudo**

Solo Ott ha studiato l'efficacia diagnostica delle IgE specifiche per OVM dosate mediante ISAC nei confronti dell'assunzione di uovo crudo. Lo studio ha dimostrato che le IgE specifiche per l'OVM dosate mediante ISAC® hanno un VPP per il TPO con uovo crudo paragonabile alle IgE e agli SPT per l'albume, ma non ha prodotto alcun cut-off. (Tab. VIIIc).

#### **Cut-off degli SPT con allergeni molecolari**

Solo 2 studi hanno cercato l'efficacia diagnostica delle molecole allergeniche mediante SPT (Tab. VIII). Gli studi non sono paragonabili, in quanto il primo stabilisce il cut-off nei confronti della assunzione di uovo cotto e crudo e il secondo nei confronti dell'uovo cotto al forno. Lo studio di Dieguez<sup>47</sup>, precedentemente citato, individua un cut-off di 8 mm, con VPP del 95%, per lo SPT con OVM.

Il lavoro di Tan<sup>42</sup>, invece, riporta i risultati di uno stu-

dio condotto su 143 bambini con sospetta allergia all'uovo e sottoposti a TPO con uovo cotto al forno. Nella popolazione in esame, uno SPT per OVM del diametro di 11 mm rappresenta il cut-off diagnostico, con un VPP del 100%.

In conclusione le conoscenze derivanti dalla biologia molecolare sono state di grande aiuto per spiegare perché l'allergia all'uovo può essere limitata all'uovo crudo o poco cotto. Tra tutte le molecole allergeniche quella che più sembra di aiuto nella diagnostica è la ricerca delle IgE specifiche per l'OVM, la cui efficacia diagnostica tuttavia non sembra essere superiore a quella per il bianco dell'uovo. Nonostante numerosi studi abbiano indagato la possibile efficacia diagnostica della biologia molecolare nei confronti del TPO, le diverse caratteristiche dei singoli lavori giustificano probabilmente le differenze nei cut-off proposti. Pertanto nessun cut-off delle IgE specifiche per le molecole dell'uovo appare consigliabile anche se il cut-off più elevato (con il 95% della specificità) finora descritto per l'OVM nei bambini di età superiore a 2 anni è stato di circa 12 kU/l e di questo valore si può tenere conto nella programmazione di un TPO con uovo cotto.

---

### **Il Test di Provocazione Orale (TPO)**

Nel 2009 la Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica ha redatto un documento su "Come si dovrebbe fare e valutare il TPO orale per alimenti"<sup>71</sup>. Pur essendo passati solo pochi anni, nel campo delle allergie alimentari, e in particolare nella diagnosi dell'allergia all'uovo, ci sono state diverse novità e per questo motivo la Commissione Diagnostica ha sentito il bisogno di affrontare nuovamente l'argomento.

Dato che, come esposto nei precedenti paragrafi, né la storia clinica né la ricerca delle IgE specifiche per l'uovo o per le sue molecole allergeniche sono sempre in grado di fornire una certezza diagnostica, è spesso necessario eseguire il TPO Orale (TPO) per porre con certezza una diagnosi di allergia alimentare. Tuttavia, sul come e quando eseguirlo non vi è accordo assoluto in letteratura<sup>31 64</sup>.

#### **Come eseguire il TPO**

Il TPO può essere eseguito in Aperto, in Cieco o in Doppio Cieco Contro Placebo (DCCP). Seppure il DCCP sia il gold standard per la diagnosi, nella pratica clinica il test in aperto (o in singolo cieco se si

**Tab. VIII.** Caratteristiche principali degli studi che hanno indagato l'efficacia diagnostica degli SPT con molecole allergeniche nei confronti del TPO con uovo.

Autore	Popolazione	Età	TPO	Metodo per indagini (produttore)	Metodo statistico	Cut-off 95% Bianco (mm)	Cut-off 95% Ovomucoide (mm)
Dieguez 2009	157 bambini con allergia all'uovo sottoposti a TPO per tolleranza	1-16 anni	In DBPC eseguito in 5 giorni iniziando con tuorlo cotto poi albume cotto poi crudo	CAP (Bial aristegui, Spain)	regressione logistica	9	8
Tan CI Exp All 2013	143 bambini con sospetta allergia all'uovo	3,8 anni mediana	Aperto con Muffin contenente 1/6 di uovo (1 gr di proteine) cotto a 180° per 20 minuti	SPT (ALK) e PbP con muffin	regressione logistica	-	11 (Cut off del 100%)

SPT: Skin Prick Test; PbP: Prick by Prick.

sospetta una componente emotiva nella genesi dei sintomi) può essere sufficiente a porre la diagnosi, in specie nel bambino piccolo o quando si verifica una reazione obiettiva immediata. Dato che il TPO è un test potenzialmente pericoloso, deve essere eseguito sui bambini solo da pediatri allergologi con esperienza nella sua esecuzione e in ambiente medico adeguatamente attrezzato.

#### Quando non eseguire il TPO

Controindicano o comunque rendono inutile l'esecuzione del TPO per l'uovo una serie di situazioni cliniche:

- storia clinica di una recente (entro 12 mesi) reazione anafilattica chiaramente correlata alla assunzione di uovo, in presenza di IgE sieriche specifiche o positività degli SPT per l'uovo;
- quando non siano stati sospesi i farmaci che potrebbero modificare e attenuare la risposta immune (es. l'antistaminico, regolandosi sempre in base all'emivita del farmaco) o farmaci che possono accentuare la reazione clinica (acido acetilsalicilico o antiinfiammatori non steroidei). Nel caso siano assunti farmaci in grado di interferire con l'eventuale terapia successiva (beta bloccanti, ace inibitori) è necessario pesare l'effettiva necessità di eseguire il TPO;
- quando il bambino non sia in buone condizioni di salute (es. un recente (entro 1 settimana) episodio infettivo o disturbi gastrointestinali quali vomito e/o diarrea. Allo stesso modo si suggerisce di posticipare il test in presenza di una riacutizzazione della rinite allergica e/o dell'asma bronchiale, in presenza di asma cronica non controllata o di una Dermatite Atopica con SCORAD > di 50;

- quando vi è una storia clinica di una reazione allergica all'uovo che però in seguito sia stato assunto in più occasioni in dosi adeguate e nel medesimo grado di cottura, anche in presenza di IgE specifiche per l'uovo. In questo caso è stata già dimostrata la tolleranza. Se invece avesse assunto più volte e in quantità consistenti l'uovo ben cotto (torte, biscotti, pasta all'uovo) o poco cotto (frittata, omelette, crème caramel, crème brûlée o meringhe) può essere considerata sicura la sua assunzione solo se avviene nelle stesse quantità e con le stesse (o superiori) modalità di cottura. In questi casi è necessario, per liberalizzare completamente la dieta, eseguire un TPO con uovo meno cotto o crudo;
- quando, sulla base della storia clinica e della valutazione allergologica, sia assolutamente improbabile l'insorgenza di una reazione allergica immediata e/o assai improbabile l'insorgenza di una qualunque reazione allergica;
- bambini affetti da malattie croniche in fase attiva;
- in mancanza del consenso informato da parte dei genitori.

#### Quando eseguire il TPO

Il test può essere eseguito sia per porre la diagnosi di allergia all'uovo, in presenza di una sintomatologia suggestiva, che negli anni successivi per valutare l'eventuale insorgenza della tolleranza.

In considerazione di ciò, il test può essere eseguito all'esordio, per stabilire od escludere una diagnosi di allergia alimentare. È difficile stabilire dei criteri assoluti che indichino l'obbligo di eseguire un TPO. Diversi studi indicano che non esiste un criterio clinico né un

test diagnostico che da solo o in associazione con altri sia in grado di far porre sempre e con certezza assoluta la diagnosi di allergia all'uovo. È certo che una storia suggestiva conferisce maggiore probabilità diagnostica<sup>39</sup>. E allo stesso modo con l'aumentare delle IgE specifiche o del diametro dello SPT, aumenta la probabilità che l'assunzione dell'uovo determini una reazione allergica IgE mediata.

Pertanto nelle diverse Linee Guida all'esecuzione del TPO pubblicate in letteratura, si riscontrano spesso suggerimenti divergenti circa le situazioni nelle quali eseguire il TPO.

Sono candidati a eseguire un TPO per l'uovo i bambini di ogni età in cui siano presenti le seguenti condizioni:

- a) la storia clinica è poco suggestiva di una allergia IgE mediata o addirittura non vi è una storia di riferita reazione avversa all'uovo, ma il bambino è comunque a dieta da tempo e si teme quindi una possibile reazione per la presenza di IgE specifiche o di una cutipositività per l'uovo;
- b) la storia clinica è suggestiva di una reazione IgE mediata, ma non si riscontra alcuna positività delle IgE specifiche o degli SPT per l'uovo;
- c) il bambino non ha mai assunto l'uovo, ma gli è stata riscontrata una sensibilizzazione all'uovo, in specie se affetto da Dermatite atopica moderata o severa. In questi casi è segnalata un'elevata probabilità di reazione alla prima assunzione di uovo crudo<sup>6</sup>;
- d) il bambino ha avuto un singolo episodio compatibile con un episodio di enterocolite allergica dopo assunzione di uovo<sup>72</sup>.

La diagnosi può essere ritenuta probabile, e quindi il TPO può essere evitato, nel caso in cui:

- 1) la storia clinica sia suggestiva e recente (quadro clinico che compaia entro pochi minuti (50) o comunque entro 2 ore dell'assunzione dell'alimento), e
  - a) compatibile con quello di una reazione allergica IgE mediata (vomito, orticaria angioedema, rino congiuntivite, asma, ecc.), e
  - b) la reazione sia comparsa dopo l'assunzione isolata dell'uovo in un bambino che non lo ha mai assunto o lo ha assunto solo poche volte, e in presenza di IgE specifiche o SPT positivi per l'uovo;
- 2) il bambino ha avuto 2 o più episodi compatibili con un episodio di enterocolite allergica dopo assunzione di uovo.

È necessario valutare attentamente i costi/benefici e

concordare con i genitori la necessità di acquisire una maggiore certezza diagnostica, ottenibile solo mediante il TPO con uovo crudo, qualora si riscontrassero valori di SPT:

- > 5 mm per l'estratto del bianco di uovo in bambini di età < 2 anni;
- > 7 mm per l'estratto del bianco di uovo in bambini di età > 2 anni;
- > 13 mm per il prick by prick con il bianco di uovo.

Con i limiti illustrati sopra, lo stesso discorso vale nel caso si riscontrassero valori di IgE specifiche:

- $\geq 2$  kU/l per i bambini < 2 anni;
- $\geq 15,9$  kU/l per i bambini > 2 anni.

Per quanto riguarda l'esecuzione di un TPO con uovo cotto, la letteratura non ha espresso valori univoci di cut-off né mediante gli SPT né mediante la ricerca delle IgE specifiche per il bianco dell'uovo o per le sue molecole allergeniche. Tuttavia, la letteratura appare sufficientemente concorde nell'evidenziare che i bambini con allergia all'uovo cotto mostrano valori mediamente superiori sia delle IgE specifiche che degli SPT. Pertanto qualora in un bambino gli SPT o le IgE specifiche mostrino valori superiori ai cut off suggeriti per la somministrazione di uovo crudo, appare comunque possibile tentare la somministrazione di uovo cotto. I cut-off con il 95% della specificità più elevati descritti nei confronti del TPO con uovo cotto sono per le IgE specifiche per il bianco di uovo di circa 30 kU/L e per l'OVM di circa 12 kU/L, e anche di questo si può tenere conto nel programmare un TPO con uovo cotto. Il TPO viene comunemente eseguito non solo all'esordio delle manifestazioni allergiche, per provare, nei casi dubbi, il nesso di causalità tra ingestione dell'alimento e comparsa dei sintomi, ma ancora più frequentemente in seguito, a distanza di almeno un anno dalla precedente reazione, per verificare la persistenza dell'allergia. In questo senso aiutano ancora l'esecuzione degli SPT e/o la ricerca delle IgE specifiche per l'uovo e la storia clinica.

L'eventuale riduzione delle IgE specifiche o del diametro degli SPT per le varie proteine dell'uovo incoraggia all'esecuzione del TPO, in specie se i valori diventano inferiori ai cut-off descritti in letteratura per l'età. In caso di assunzione (involontaria o meno) di uovo senza evidenti reazioni, è utile indagare la quantità assunta e il tipo di cottura dell'uovo tollerato. Infatti, anche se una dieta rigorosa è certamente la strategia più sicura per trattare un'allergia alimentare<sup>73</sup>, è ormai caduto il dogma che la dieta rigorosa faciliti lo

sviluppo della tolleranza<sup>74</sup>. Inoltre, la dieta rigorosa espone comunque a rischi nutrizionali e non è sempre facile da seguire e, al contrario, alcuni studi hanno dimostrato che circa il 60-80%<sup>29 38 44 46 75</sup> dei bambini allergici all'uovo è in grado di tollerare alimenti contenenti uovo cotto. Pertanto sembra ragionevole, in specie nei bambini che per assunzioni occasionali abbiano dimostrato di tollerare l'uovo cotto, di riproporre non più una dieta rigorosa, bensì la minima dieta possibile, lasciando gli alimenti abitualmente tollerati nella dieta. Liberalizzare in parte la dieta, consentendo l'assunzione di alimenti contenenti tracce o piccole quantità di uovo cotto di certo migliora la qualità della vita dei bambini affetti da allergia e, seppure ancora non provato, potrebbe contribuire anche allo sviluppo più precoce della tolleranza completa per l'uovo<sup>76 77</sup>. Per gli stessi motivi e dato che lo sviluppo della tolleranza sembra svilupparsi gradualmente prima verso le basse dosi e verso l'uovo cotto, sembra ragionevole effettuare il TPO di tolleranza con uovo crudo nei bambini in cui si presuma una bassa probabilità di reagire, sulla base del basso livello delle IgE specifiche o della cutipositività per uovo, o della storia di assunzione inavvertita di alimenti contenenti uovo cotto senza alcuna reazione. Al contrario, nei bambini con pregresse reazioni gravi o con elevati livelli di IgE specifiche o cutipositività per l'uovo, ma con livelli non elevati per l'OVM, è ragionevole iniziare il TPO con alimenti contenenti uovo cotto, spesso in matrice di grano e in piccole quantità. La liberalizzazione della dieta è ben tollerata e determina un importante miglioramento della qualità di vita. Oltre a questo è stata anche avanzata l'ipotesi che l'ingestione regolare di uovo cotto possa indurre una più veloce risoluzione dell'allergia<sup>27</sup>, per esempio alcune delle modifiche che avvengono nei bambini sottoposti a SOTI sono state riscontrate anche nei soggetti allergici all'uovo che assumono l'alimento cotto. I valori di partenza delle IgE specifiche, dei rapporti OVAed OVM-IgE/IgG<sub>4</sub> e dei prick test, si riducono in modo significativo, mentre aumentano le IgG<sub>4</sub><sup>78</sup>. Se questi dati venissero confermati, la liberalizzazione della dieta almeno per i prodotti da forno, potrebbe rappresentare in futuro un'alternativa alla desensibilizzazione orale con una riduzione dei costi e del rischio di reazioni avverse. D'altra parte la strategia della minima dieta possibile a sua volta espone al rischio di reazioni per assunzione di alimenti appena meno cotti di quelli tollerati e pertanto deve essere concordata con i genitori e accompagnata da adeguate istruzioni scritte che il-

lustrino quali sono gli alimenti contenenti uovo che il bambino può assumere e quali quelli che non può assumere, per le diverse concentrazioni e cottura dell'uovo (Tab. VII).

### Quando considerare positivo il TPO

Il TPO deve essere considerato positivo alla prima insorgenza di sintomi obietivi (ad esempio orticaria angioedema, rinite o congiuntivite, tosse e/o difficoltà respiratoria, vomito). In questi casi continuare il TPO espone ad una maggiore incidenza di reazioni anafilattiche<sup>78 79</sup>.

In caso di sintomi soggettivi (ad esempio, prurito orale o dolori addominali), il TPO può essere continuato ripetendo la stessa dose e/o aumentando il tempo tra una dose e quella successiva. Se i sintomi soggettivi si ripetono il test dovrebbe essere interrotto e considerato positivo. Se si sospetta un coinvolgimento emotivo nella genesi dei sintomi, è necessario ripetere il TPO in cieco o in DCCP.

---

### Bibliografia

- 1 Rancé F. *Actualités de l'allergie alimentaire à l'œuf de poule chez l'enfant*. In: Dutau G, ed. *Asthme et Allergies chez l'enfant et l'adolescent*. Ed. Elsevier 2005, pp. 11-8.
- 2 Benhamou AH, Caubet JC, Eigenmann PA, et al. *State of the art and new horizons in the diagnosis and management of egg allergy*. *Allergy* 2010;65:283-9.
- 3 Calvani M, Berti I, Fiocchi A, et al. *Oral food challenge: safety, adherence to guidelines and predictive value of skin prick testing*. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:755-61.
- 4 Calvani M, Cardinale F, Martelli A, et al.; Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology Anaphylaxis Study Group. *Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy*. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:813-9.
- 5 Colver AF, Nevantaus H, Macdougall CF, et al. *Severe food-allergic reactions in children across the UK and Ireland, 1998-2000*. *Acta Paediatr* 2005;94:689-95.
- 6 Foucard T, Malmheden Yman I. *A study on severe food reactions in Sweden: is soy protein an underestimated cause of food anaphylaxis?* *Allergy* 1999;54:261-5.
- 7 Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. *Fatalities due to anaphylactic reactions to foods*. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191-3.
- 8 Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. *Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents*. *N Engl J Med* 1992;327:380-4.
- 9 Mehl A, Wahn U, Niggemann B. *Anaphylactic reactions in children: a questionnaire-based survey in Germany*. *Allergy* 2005;60:1440-5.
- 10 Macdougall CF, Cant AJ, Colver AF. *How dangerous is food allergy in childhood? The incidence of severe and fatal al-*

- lergic reactions across the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2002;86:236-9.
- 11 Allen CW, Campbell DE, Kemp AS. *Egg allergy: are all childhood food allergies the same?* *J Paediatr Child Health* 2007;43:214-8.
  - 12 Miceli Sopo S, Giorgio V, Dello Iacono I, et al. *A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes.* *Clin Exp Allergy* 2012;42:1257-65.
  - 13 Boyano Martínez T, García-Ara C, Díaz-Pena JM, et al. *Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy.* *Clin Exp Allergy* 2001;31:1464-9.
  - 14 Monti G, Muratore MC, Peltran A, et al. *High incidence of adverse reactions to egg challenge on first known exposure in young atopic dermatitis children: predictive value of skin prick test and radioallergosorbent test to egg proteins.* *Clin Exp Allergy* 2002;32:1515-9.
  - 15 Hill DJ, Hosking CS, de Benedictis FM, et al. and the EPAAC Study Group. *Confirmation of the association between high levels of immunoglobulin E food sensitization and eczema in infancy: an international study.* *Clin Exp Allergy* 2008;38:161-8.
  - 16 Palmer DJ, Gold MS, Makrides M. *Effect of cooked and raw egg consumption on ovalbumin content of human milk: a randomized, double-blind, cross-over trial.* *Clin Exp Allergy* 2005;35:173-8.
  - 17 Breuer K, Heratizadeh A, Wulf A, et al. *Late eczematous reactions to food in children with atopic dermatitis.* *Clin Exp Allergy* 2004;34:817-24.
  - 18 Bath-Hextall F, Delamere FM, Williams HC. *Dietary exclusions for established atopic eczema.* *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD005203.
  - 19 Lake AM. *Food-induced eosinophilic proctocolitis.* *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30(Suppl):S58-60.
  - 20 Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, et al. *The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis.* *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:363-8.
  - 21 Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, et al. *Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins.* *Pediatrics* 2003;111:829-35.
  - 22 Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, et al. *Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis.* *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1097-102.
  - 23 Caubet JC, Kondo Y, Urisu A, et al. *Molecular diagnosis of egg allergy.* *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:210-5.
  - 24 Martorell A, Alonso E, Boné J, et al.; Food allergy committee of SEICAP. *Position document IgE-mediated allergy to egg protein.* *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41:320-36.
  - 25 Urisu A, Ando H, Morita Y, et al. *Allergenic activity of heated and ovomucoid-depleted egg white.* *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:171-6.
  - 26 Järvinen KM, Beyer K, Vila L, et al. *Specificity of IgE antibodies to sequential epitopes of hen's egg ovomucoid as a marker for persistence of egg allergy.* *Allergy* 2007;62:758-65.
  - 27 Ando H, Movérare R, Kondo Y, et al. *Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy.* *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:583-8.
  - 28 Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, et al. *Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg.* *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:977-83.
  - 29 Caubet JC, Bencharitiwong R, Moshier E, et al. *Significance of ovomucoid- and ovalbumin-specific IgE/IgG4 ratios in egg allergy.* *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:739-47.
  - 30 Nowak-Węgrzyn A, Amal H, Assa'ad AH, et al.; Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *Work Group report: Oral food challenge testing.* *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(Suppl. 6):S365-83.
  - 31 Shriver SK, Yang WW. *Thermal and nonthermal methods for food allergen control.* *Food Eng Rev* 2011;3:26-43.
  - 32 Hoffman DR. *Immunochemical identification of the allergens in egg white.* *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:481-6.
  - 33 Shin M, Lee J, Ahn K, et al. *The influence of the presence of wheat flour on the antigenic activities of egg white proteins.* *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:42-7.
  - 34 Huang F, Nowak-Węgrzyn A. *Extensively heated milk and egg as oral immunotherapy.* *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:0-10.
  - 35 Shin M, Han Y, Ahn K. *The influence of the time and temperature of heat treatment on the allergenicity of egg white proteins.* *Allergy Asthma Imm Res* 2013;5:96-101.
  - 36 Des Roches A, Nguyen M, Paradis L, et al. *Tolerance to coke egg in an egg allergic population.* *Allergy* 2006;61:900-1.
  - 37 Lieberman JA, Huang FR, Sampson HA, et al. *Outcomes of 100 consecutive open, baked-egg oral food challenges in the allergy office.* *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1682-4.
  - 38 Turner PJ, Mehr S, Joshi P, et al. *Safety of food challenges to extensively heated egg in egg-allergic children: a prospective cohort study.* *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:450-5.
  - 39 Min TK, Jeon YH, Yang HJ, et al. *The clinical usefulness of IgE antibodies against egg white and its components in Korean children.* *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:138-42.
  - 40 Haneda Y, Kando N, Yasui M, et al. *Ovomucoids IgE is a better marker than egg white-specific IgE to diagnose boiled egg allergy.* *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1681-2.
  - 41 Tan JW, Campbell DE, Turner PJ, et al. *Baked egg food challenges - clinical utility of skin test to baked egg and ovomucoid in children with egg allergy.* *Clin Exp Allergy* 2013;43:1189-95.
  - 42 Konstantinou GN, Giavi S, Kalobatsou A, et al. *Consumption of heat-treated egg by children allergic or sensitized to egg can affect the natural course of egg allergy: Hypothesis gene rating observations.* *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:414-5.
  - 43 Cortot CF, Sheehan WJ, Permaul P, et al. *Role of specific IgE and Sckin-prick testing in predicting food challenge results to baked egg.* *Allergy Asthma Proc* 2012;33:275-81.
  - 44 Bartnikas LM, Sheehan WJ, Larabee KS, et al. *Ovomucoid is not superior to egg white testing in predicting tolerance to baked egg.* *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:354-60.
  - 45 Clark A, Islam S, King Y, et al. *A longitudinal study of resolution of allergy to well-cooked and uncooked egg.* *Clin Exp Allergy* 2001;41:706-12.
  - 46 Diéguez MC, Cerecedo I, Muriel A, et al. *Utility of diagnostic tests in the follow-up of egg-allergic children.* *Clin Exp Allergy* 2009;39:1575-84.
  - 47 Marriage DE, Erlewyn-Lajeunesse M, Unsworth DJ, et al. *Unscrambling egg allergy: the diagnostic value of specific IgE concentrations and skin prick tests for ovomucoid and egg white in the management of children with hen's egg allergy.* *ISRN Allergy* 2012;2012:627545.
  - 48 D'Urbano LE, Pellegrino K, Artesani MC, et al. *Performance of a component-based allergen-microarray in the diagnosis of cow's milk and hen's egg allergy.* *Clin Exp Allergy* 2010;40:1561-70.

- 49 Alessandri C, Zennaro D, Scala E, et al. *Ovomucoid (Gal d 1) specific IgE detected by microarray system predict tolerability to boiled hen's egg and an increased risk to progress to multiple environmental allergen sensitization.* Clin Exp Allergy 2012;42:441-50.
- 50 Clark AT, Skypala I, Leech SC, et al.; British society for Allergy and Clinical Immunology. *British Society for Allergy and Clinical Immunology guidelines for the management of egg allergy.* Clin Exp Allergy 2010;40:1116-29.
- 51 Leonard SA, Nowak-Wegrzyn A. *Re-defining food allergy phenotypes and management paradigm: is it the time for individualized egg allergy management?* Clin Exp Allergy 2011;41:609-11.
- 52 Sampson HA. *Update on food allergy.* J Allergy Clin Immunol 2004;113:805-19.
- 53 Peters RL, Allen KJ, Dharmage SC, et al.; for the HealthNuts study. *Skin prick test responses and allergen-specific IgE levels as predictors of peanut, egg, and sesame allergy in infants.* J Allergy Clin Immunol 2013;132:874-80.
- 54 Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. *Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children.* Clin Exp Allergy 2000;30:1540-6.
- 55 Verstege A, Mehl C, Rolinck-Werninghaus C, et al. *The predictive value of the skin prick test wheal size for the outcome of oral food challenges.* Clin Exp Allergy 2005;35:1220-6.
- 56 Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, et al. *The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children.* J Allergy Clin Immunol 2006;118:923-9.
- 57 Tripodi S, Di Rienzo Businco A, Alessandri C, et al. *Predicting the outcome of oral food challenges with hen's egg through skin test end-point titration.* Clin Exp Allergy 2009;39:1225-33.
- 58 Sterne K. *Essential Medical Statistics*, 2<sup>nd</sup> ed. Melbourne, Vic., Australia: Blackwell Science Ltd 2003.
- 59 Benhamou AH, Zamora SA, Eigenmann PA. *Correlation between specific immunoglobulin E levels and the severity of reactions in egg allergic patients.* Pediatr Allergy Immunol 2008;19:173-9.
- 60 Jurado Palomo J, Fiandor-Roman AR, Bobolea ID, et al. *Oral challenge with pasteurized egg white from gallus domesticus.* Int Arch Allergy Immunol 2010;151:331-5.
- 61 Escudero C, Sanchez-Garcia S, Rodriguez del Rio P, et al. *Dehydrated egg white: an allergen source for improving efficacy and safety in the diagnosis and treatment of egg allergy.* Pediatr Allergy Immunol 2013;24:263-9.
- 62 Peters RL, Gurrin LC, Allen KJ. *The predictive value of skin prick testing for challenge-proven food allergy: a systematic review.* Pediatr Allergy Immunol 2012;23:347-5.
- 63 Rancé F, Deschildre A, Villard-Truc F, et al.; SFAIC and SP2A Workgroup on OFC in Children. *Oral food challenge in children: an expert review.* Eur Ann Allergy Clin Immunol 2009;41:35-49.
- 64 Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, et al. *Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report.* J Allergy Clin Immunol 2012;130:1260-74.
- 65 Sampson HA, Ho DG. *Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents.* J Allergy Clin Immunol 1997;100:444-51.
- 66 Komata T, Söderström L, Borres MP, et al. *The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age.* J Allergy Clin Immunol 2007;119:1272-4.
- 67 Osterballe M, Bindslev-Jensen C. *Threshold levels in food challenge and specific IgE in patients with egg allergy: is there a relationship?* J Allergy Clin Immunol 2003;112:196-201.
- 68 Hasan HA, Wells RD, Davis CM. *Egg hypersensitivity in review.* Allergy Asthma Proc 2013;34:26-32.
- 69 Jarvinen KM, Sicherer SH. *Diagnostic oral challenge: procedures and biomarkers.* J Immunol Methods 2012;383:30-8.
- 70 Ott H, Baron JM, Heise R, et al. *Clinical usefulness of microarray-based IgE detection in children with suspected food allergy.* Allergy 2008;63:1521-8.
- 71 Calvani M, Galli E, Martelli A. *Come si dovrebbe fare e valutare il test di provocazione orale per alimenti. Norme pratiche di comportamento.* RIAP 2009;23(5):2-16.
- 72 Miceli Sopo S, Greco M, Monaco S, et al. *Food protein-induced enterocolitis syndrome, from practice to theory.* Expert Rev Clin Immunol 2013;9:707-15.
- 73 Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. *ICON: Food allergy.* J Allergy Clin Immunol 2012;129:906-20.
- 74 Sicherer SH, Bock SA. *An expanding evidence base provides food for thought to avoid indigestion in managing difficult dilemmas in food allergy.* J Allergy Clin Immunol 2006;117:1419-22.
- 75 Wei-Liang J, Campbell DE, Turner PJ. *Baked egg food challenges - clinical utility of skin test to baked egg and ovomucoid in children with egg allergy.* Clin Exp Allergy 2013;43:1189-95.
- 76 Groetch M, Nowak-Wegrzyn A. *Practical approach to nutrition and dietary intervention in pediatric food allergy.* Pediatr Allergy Immunol 2013;24:212-21.
- 77 Leonard AS, Sampson HA, Sicherer SH, et al. *Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children.* JACI 2012;130:473-80.
- 78 Calvani M, Dello Iacono I, Giorgio V, et al. *A new model for conservative food challenge in children with immunoglobulin E-mediated Cow's milk allergy.* Isr Med Assoc J 2012;14:18-23.
- 79 Wainstein BK, Studdert J, Ziegler M, et al. *Prediction of anaphylaxis during peanut food challenge: usefulness of the peanut skin prick test (SPT) and specific IgE level.* Pediatr Allergy Immunol 2010;21:603-11.

**Box 2. Alimenti contenenti uovo, nelle varie forme: ben cotto, a cottura intermedia e crudo.**

	Temperatura usuale di cottura	Tempo usuale di cottura
<b>Ben Cotto</b>		
Ciambellone o Torta (con uovo)	180°	35-45'
Torta margherita (con uovo)	150°	60-70'
Biscotti (con uovo)	180°	10-15'
Muffin (con uovo)	180°	15-30'
<b>Cottura intermedia</b>		
Frittata	150-200°	5'
Omelette	150-180°	5'
Crème caramel	180°	20'
Crème brûlé	120°	35'
Meringhe	100-120°	5'
Ciambelle fritte	150-200°	5-10'
Pasta all'uovo	100°	5-10'
Uovo sodo	100°	7'
<b>Crudo</b>		
Maionese		
Sorbetto		
Mousse con uovo		
Gelati con uovo		
Salsa tartara		
Fesa di tacchino		



### Box 3. Conclusioni: cos'è utile sapere sull'allergia all'uovo nella pratica clinica.

#### WHY: PERCHÉ è importante conoscere l'allergia all'uovo

L'allergia all'uovo di gallina dopo l'allergia al latte è di gran lunga la più diffusa in età pediatrica. Addirittura, secondo uno studio europeo, sarebbe la prima nella fascia di età dai 5 mesi ai 15 anni. La rilevanza nella pratica clinica è legata al frequente consumo dell'uovo come tale o perché contenuto, in forma più o meno occulta, in moltissimi prodotti del commercio.

#### WHO: CHI sono i soggetti con allergia all'uovo

Sono i bambini che dopo ingestione di uovo o di prodotti che lo contengono, o più raramente dopo il solo contatto con la cute o le mucose, presentano reazioni di ipersensibilità, in genere IgE mediate, che si manifestano con quadri clinici di gravità variabile dai sintomi cutanei (orticaria, eczema), gastrointestinali (vomito e diarrea), respiratori (ostruzione nasale, rinorrea, tosse, broncospasmo), fino alle reazioni generalizzate e alla anafilassi.

#### WHICH: QUALI i mezzi diagnostici in uso

Una storia clinica compatibile è fondamentale e costituisce il presupposto necessario per un eventuale approfondimento diagnostico.

Lo skin prick test (SPT) e, in alternativa e subordine, la ricerca di IgE specifiche, determinate con tecniche radioimmunologiche (RAST) o immunoenzimatiche (e.g. ImmunoCAP), possono confermare il sospetto clinico, ma di per sé esprimono solo una sensibilizzazione, ossia la presenza di IgE allergene specifiche. Sia i test cutanei che la ricerca delle IgE specifiche godono di una buona sensibilità ma di una bassa specificità: cioè ci sono molti soggetti con tali test positivi che possono ingerire senza problemi l'uovo mentre è più raro che soggetti con test negativi siano allergici all'alimento. Per tale motivo sono stati proposti dei cut-off diagnostici che possono aiutare nella diagnosi.

Un ruolo della diagnostica molecolare è stato ipotizzato nel predire la tolleranza dei bambini verso l'alimento cotto. Infatti è noto che, delle oltre 24 proteine allergeniche presenti nell'uovo di gallina, distribuite prevalentemente nell'albume, l'ovomucoide (OVM) è la proteina più allergizzante, verosimilmente per la sua termostabilità e resistenza alla digestione. La determinazione delle IgE specifiche per il bianco dell'uovo e per l'ovomucoide può essere utile nella diagnosi della allergia all'uovo cotto.

Il test di provocazione orale (TPO), il gold standard per la diagnosi di allergia alimentare, rimane tuttavia spesso necessario per porre diagnosi di allergia all'uovo.

#### WHEN: QUANDO eseguire un TPO

Sebbene il TPO possa essere eseguito in aperto, in cieco e doppio cieco e quest'ultima modalità rappresenti il gold standard, nella pratica clinica il test in aperto in genere è sufficiente a porre la diagnosi, soprattutto quando il bambino è piccolo e/o se si verifica una reazione obiettiva immediata.

Il TPO può essere impiegato sia per porre diagnosi di allergia all'uovo in presenza di sintomatologia suggestiva sia per valutare l'eventuale acquisizione della tolleranza a distanza di almeno un anno dalla precedente reazione. Il TPO è inutile o controindicato nei casi in cui l'anamnesi sia chiaramente suggestiva di allergia all'uovo (storia clinica di recente reazione anafilattica) in presenza di sIgE specifiche o SPT positivi per l'uovo o viceversa la storia clinica e la valutazione allergologica rendano assolutamente improbabile la diagnosi di allergia, come ad es. quando un bambino, pur con storia clinica suggestiva, abbia in seguito in più occasioni assunto quantità non piccole di uovo. Parimenti il TPO non va eseguito in quelle condizioni che possano confonderne l'interpretazione, ossia il paziente non versi in buona salute (rinite allergica riacutizzata, asma cronica non controllata, gastroenterite acuta, ...) oppure sia sotto l'azione di farmaci che potrebbero modificare e attenuare (e.g. antistaminico) o accentuare (e.g. FANS) la risposta clinica o interferire con il trattamento di una eventuale reazione anafilattica (e.g. beta bloccanti, ACE inibitori). La scelta della strategia con cui eseguire il TPO (uovo crudo o cotto, spesso in matrice di grano, dosi minime iniziali) va individualizzata, dipendendo dalla probabilità che si verifichino reazioni e che queste siano più o meno severe, sulla scorta dell'anamnesi, SPT e sIgE specifiche per ovomucoide e altri allergeni.

#### HOW: COME trattare i soggetti con allergia alle proteine dell'uovo

Il trattamento si basa sulla dieta di eliminazione dei prodotti contenenti l'uovo, siano essi alimenti, prodotti di cosmesi o farmaci. Tuttavia occorre adattare la dieta al singolo paziente. Una dieta rigorosa, infatti, oltre che di difficile esecuzione e penalizzante sotto il profilo nutrizionale, non facilita l'acquisizione della tolleranza. Pertanto sembra ragionevole, in specie nei bambini che per assunzioni occasionali abbiano dimostrato di tollerare l'uovo cotto, di riproporre non più una dieta rigorosa, bensì la minima dieta possibile, lasciando gli alimenti abitualmente tollerati nella dieta. D'altra parte la strategia della minima dieta possibile a sua volta espone al rischio di reazioni per assunzione di alimenti appena meno cotti di quelli tollerati e pertanto deve essere concordata con i genitori e accompagnata da adeguate istruzioni scritte che illustrino quali sono gli alimenti contenenti uovo che il bambino può assumere e quali quelli che non può assumere, per le diverse concentrazioni e cottura dell'uovo.

# La terapia inalatoria mirata

Amelia Licari, Silvia Caimmi, Maria Chiara Leoni, Enrica Manca, Marta Brambilla, Daniela Guardo, Gian Luigi Marseglia



Parole chiave: aerosol, vie aeree, nebulizzatori

## Abstract

La terapia inalatoria è uno dei più antichi approcci terapeutici per la cura delle malattie delle vie aeree, in quanto consente al farmaco impiegato di agire direttamente sull'organo bersaglio, evitando il ricorso alla somministrazione per via sistemica e offrendo l'opportunità di ottenere lo stesso effetto con un dosaggio minore di quello richiesto da una terapia orale o parenterale. La sua efficacia terapeutica dipende da una serie di fattori che includono la corretta diagnosi, la scelta dei farmaci, l'efficienza del dispositivo e le modalità di inalazione. A parte le informazioni generali sul corretto uso dei dispositivi di inalazione di cui devono essere a conoscenza i pazienti adulti, nei bambini frequente è il riscontro di problemi relativi alla corretta tecnica di inalazione e di aderenza alla terapia. In questi casi l'educazione dei pazienti più piccoli e dei loro genitori è di fondamentale importanza.

## Introduzione

La terapia inalatoria è la modalità terapeutica più efficace e sicura per la cura delle patologie respiratorie, in quanto consente al farmaco impiegato di agire direttamente sull'organo bersaglio, evitando il ricorso alla somministrazione per via sistemica e offrendo l'opportunità di ottenere lo stesso effetto terapeutico con un dosaggio minore di quello richiesto da una terapia orale o parenterale.

## Vantaggi della terapia inalatoria e principi di aerosolterapia

La via inalatoria è la via di somministrazione più

efficace nel distribuire il farmaco a livello delle vie aeree, sia intra- che extra-polmonari. I farmaci somministrati per via inalatoria sono comunemente denominati aerosol. Gli aerosol sono sospensioni di goccioline liquide o particelle solide in mezzi gassosi, come ad esempio l'aria. Le principali caratteristiche delle particelle di aerosol sono la penetrazione, la deposizione, la ritenzione e la *clearance*. La penetrazione è la distanza percorsa dall'aerosol per raggiungere il sito d'azione. Per deposizione s'intende la capacità delle particelle di depositarsi all'interno delle vie aeree. I fattori fisici che influenzano la deposizione delle particelle comprendono l'inerzia, la sedimentazione e diffusione browniana. La ritenzione si riferisce alla quantità di sostanza presente nel

Clinica Pediatrica, Università degli Studi di Pavia, Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

gl.marseglia@smatteo.pv.it

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

tratto respiratorio in un momento specifico, e la *clearance* è descritta come la rimozione delle particelle di aerosol che non sono assorbite attraverso la membrana delle vie aeree.

S'intende per aerosolterapia la somministrazione di farmaci a scopo terapeutico per via inalatoria sotto forma di particelle di aerosol.

Il vantaggio fondamentale dell'aerosolterapia consiste nel trasporto di elevate concentrazioni locali di farmaco direttamente al sito d'azione, minimizzando i rischi di possibili effetti avversi sistemici (Fig. 1). Tale obiettivo è raggiunto con una dose di molto inferiore a quella che può essere richiesta con la somministrazione sistemica per l'equivalente risposta terapeutica. Un altro vantaggio dei farmaci aerosolizzati è la rapidità dell'azione dopo l'inalazione.

I fattori più importanti che regolano la deposizione di aerosol includono: la formulazione farmacologica, la *performance* del dispositivo di erogazione, la tecnica d'inalazione del paziente e le caratteristiche fisiche delle vie aeree.

Importanti proprietà dell'aerosol sono rappresentate dalle dimensioni delle particelle e dalla loro forma, velocità e densità. Queste proprietà sono influenzate sia dal sistema di erogazione, sia dalle caratteristiche chimico-fisiche del farmaco, come ad esempio la solubilità in acqua dei farmaci utilizzati.

In base alla dimensione delle particelle i farmaci inalatori si depositeranno in diverse aree del tratto respiratorio (Fig. 2). Tanto minore è la grandezza delle particelle di aerosol, tanto maggiore è la loro capacità penetrativa nell'albero bronchiale. Le particelle di dimensioni  $< 1 \mu\text{m}$  hanno più probabilità di raggiungere le vie aeree periferiche e gli alveoli o di essere espirate; le particelle di dimensioni  $1-5 \mu\text{m}$  si depositeranno nelle vie aeree

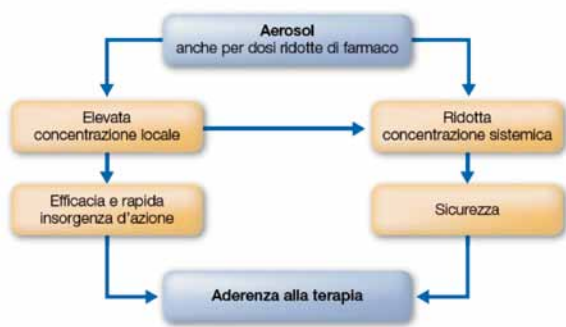
di grosso calibro, mentre le particelle di dimensioni  $> 5 \mu\text{m}$  si depositeranno soprattutto nell'orofaringe.

La dimensione delle particelle di aerosol è generalmente indicata con il valore mediano del diametro aerodinamico di massa (MMAD). Il MMAD è un valore statistico derivato da un campione di particelle: per esempio, un MMAD di  $5 \mu\text{m}$  significa che il 50% della massa totale del campione è presente sotto forma di particelle con diametri aerodinamici inferiori a  $5 \mu\text{m}$ , e il rimanente 50% è presente sotto forma di particelle con diametri aerodinamici superiori a  $5 \mu\text{m}$ .

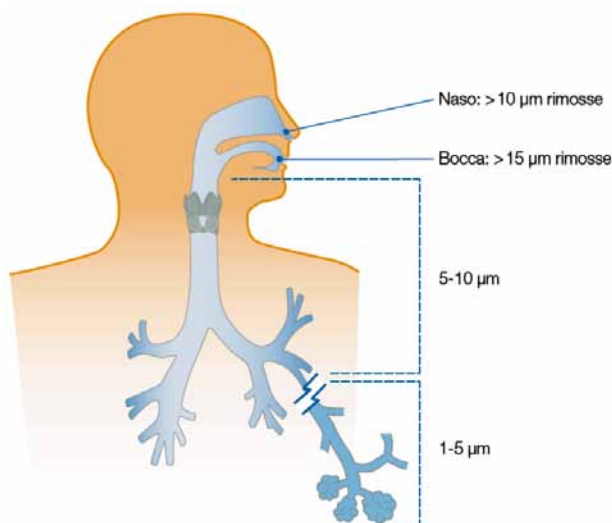
Ogni gocciolina con MMAD maggiore di  $5 \mu\text{m}$  avrà probabilità di essere trattenuta nelle vie respiratorie superiori e non potrà raggiungere le vie respiratorie più grandi, mentre le particelle di aerosol di dimensione minori di  $5 \mu\text{m}$  raggiungeranno rapidamente le aree distali del tratto respiratorio.

Studi di cinetica degli aerosol hanno infatti dimostrato che le particelle di diametro compreso tra  $0,5$  e  $5 \mu\text{m}$  sono in grado di raggiungere le vie aeree con diametro inferiore a  $2 \text{mm}$  (alveoli polmonari).

Per tale ragione la maggior parte dei nebulizzatori in commercio produce aerosol con particelle di questa dimensione. Questo è importante dal momento che i recettori beta-2 adrenergici predominano soprattutto nelle vie aeree di piccolo calibro e negli alveoli; di conseguenza, la dimensione ideale delle particelle dei beta-2 agonisti sarà all'estremità inferiore dell'intervallo  $1-5 \mu\text{m}$  in modo da consentire una loro deposizione nella regione delle vie aeree in cui sono presenti muscolatura liscia e recettori beta-2. Particelle di beta-2 agonista più grandi, con dimensioni comprese tra  $3$  e  $6 \mu\text{m}$ , hanno una deposizione maggiore nelle vie aeree centrali e intermedie rispetto alle particelle più piccole ( $1,5 \mu\text{m}$ ) e, di conseguenza, produrranno una broncodilatazione maggiore. Al contrario, l'infiammazione delle vie aeree s'instaura in tutto l'albero respiratorio ma con maggior gravità nelle vie aeree periferiche rispetto a quelle centrali; quindi, la distribuzione delle particelle con dimensione da  $< 1 \mu\text{m}$  fino a  $5 \mu\text{m}$  potrebbe essere più opportuna per i farmaci antinfiammatori inalatori come i corticosteroidi. Infine, vi sono diversi fattori legati al *pattern* respiratorio del paziente che possono influenzare la deposizione delle particelle. Bassi flussi inspiratori e bassa frequenza respiratoria promuovono la deposizione di aerosol nelle vie aeree inferiori, mentre le frequenze più elevate aumentano la quantità di particelle che si depositano nell'orofaringe e nelle vie aeree superiori. Allo stesso modo, il volume di aria inspirata può



**Fig. 1.** Vantaggi della via inalatoria per la somministrazione di farmaci.



**Fig. 2.** Visione semplificata dell'effetto della dimensione delle particelle dell'aerosol sul sito di deposizione preferenziale lungo le vie aeree.

influenzare la quantità e la profondità di deposizione delle particelle nelle vie aeree inferiori.

Infine, è importante considerare per quanto tempo si trattiene il respiro; trattenere il respiro da 4 a 10 secondi determina una deposizione ottimale delle particelle. Le caratteristiche anatomiche delle vie aeree e le loro funzioni fisiologiche possono influenzare il risultato finale della terapia inalatoria. In particolare, la presenza di malattie o di anomalie anatomiche può alterare la deposizione delle particelle, oltre ad influenzare la capacità del paziente di inalare il farmaco.

La deposizione polmonare dell'aerosol è ottenuta per mezzo di tre meccanismi chiave: impatto inerziale, sedimentazione e diffusione. Questi tre meccanismi operano in differente reciproca sinergia per i diversi farmaci inalatori nei diversi settori dell'albero respiratorio.

La frazione di farmaco trasportata al sito d'azione desiderato dipende anche dalle proprietà fisiche dell'aerosol e da fattori dell'ospite che comprendono il quadro di ventilazione, lo stato delle vie aeree e la meccanica polmonare (Tab. I).

Le caratteristiche fisiche delle particelle dell'aerosol indicate nella tabella dipendono da alcuni fattori: tipo di farmaco impiegato, formulazione e dispositivo di aerosol. Per esempio, una formulazione basata su una soluzione di un aerosol genera particelle di dimensioni molto più ridotte (circa 2 µm) rispetto a formulazioni basate su una sospensione con particelle di dimensio-

ni di circa 4 µm. Tali caratteristiche diventano rilevanti dal momento che, tra le varie prerogative fisiche, la dimensione delle goccioline dell'aerosol è il fattore più importante nel trasporto del farmaco ai polmoni. Tra le proprietà chimico-fisiche del farmaco importanti per la penetrazione dell'aerosol, le proprietà igroscopiche influenzano l'aumento della dimensione in condizioni di umidità con un impatto negativo sul trasporto del farmaco. Anche la forma farmaceutica dell'aerosol può modificare il trasporto del farmaco per cui una gocciolina di forma aerodinamica ha più probabilità di essere associata a una maggior penetrazione. Infine, anche la velocità a cui l'aerosol è generato può influire sulla frazione trasportata alle vie respiratorie inferiori. Gli aerosol generati a una velocità molto alta tendono a depositarsi prevalentemente nelle vie aeree superiori piuttosto che in quelle inferiori. Il flusso più lento minimizza la deposizione orofaringea e sulle vie respiratorie superiori e aumenta il trasporto e la deposizione distali.

### Indicazioni terapeutiche dell'aerosolterapia in età pediatrica

La terapia inalatoria è indicata in tutte quelle patologie che, a qualsiasi età, presentino quadri clinici

**Tab. I.** Fattori che influenzano il trasporto di farmaci inalatori ai polmoni.

Caratteristiche fisiche delle particelle dell'aerosol	Dimensioni (mediana del diametro di massa)
	Densità
	Carica elettrica
	Igroscopia
	Forma
	Velocità delle particelle dell'aerosol
Fattori dell'ospite	Volume inspirato
	Tempo di inspirazione
	Flusso inspiratorio
	Durata dell'apnea post-inalazione
	Tempo di trasporto dell'aerosol durante l'inspirazione (con inalatore predosato pressurizzato)
	Morfologia delle vie aeree
	Patologie in corso
	Età, etnia, sesso

caratterizzati da ostruzione delle alte e basse vie aeree e respiro sibilante (*wheezing*). I quadri clinici più significativi in età pediatrica sono:

- **Alte vie aeree:** rinite, sinusite, laringite, tracheite;
- **Basse vie aeree:** broncodisplasia o pneumopatia cronica del prematuro, bronchite, bronchiolite, broncopolmonite, broncospasmo ricorrente in corso d'infezioni, soprattutto virali, e asma bronchiale.

Tra questi merita di essere evidenziato l'asma bronchiale, malattia infiammatoria cronica caratterizzata da iperreattività bronchiale, ostruzione reversibile al flusso aereo e rimodellamento delle vie aeree. Si tratta della patologia cronica più comune in età pediatrica, la cui prevalenza è in aumento in tutto il mondo e i cui sintomi spesso compaiono nei primi anni di vita. Si ritiene che nel 40% dei casi il respiro sibilante, quando presente nei primi tre anni di vita, persista fino all'età scolare e possa essere predittivo di un successivo sviluppo di asma. L'introduzione di farmaci inalatori per il trattamento dell'asma acuto e per la terapia di fondo ha contribuito enormemente al miglioramento della sintomatologia e della gestione di questa malattia. A fronte del maggiore interessamento delle vie aeree periferiche rispetto a quelle centrali, è necessario che il farmaco inalato abbia particelle di dimensioni inferiori a 5 µm per ottenere una deposizione sufficiente ed efficace.

Quando si utilizzano farmaci per via inalatoria è opportuno definire un piano terapeutico in considerazione dell'età, della *compliance* del paziente e del suo nucleo familiare; inoltre, al momento della prescrizione di beta-2 agonisti e steroidi, le due principali categorie di farmaci somministrati per via inalatoria in caso di asma, è importante individuare quale dispositivo di erogazione sia più adatto a ogni singolo caso. Sono disponibili diversi dispositivi per l'inalazione dei farmaci e la loro deposizione a livello del tratto respiratorio. Sulla base della formulazione dei farmaci questi dispositivi si dividono in tre categorie: gli inalatori pressurizzati predosati (pMDI), gli inalatori a polvere secca (DPI) ed i nebulizzatori. Gli pMDI e gli DPI sono i mezzi più comuni di somministrazione dei farmaci per via aerosolica, sebbene entrambi si discostano dal dispositivo ideale per i problemi relativi alla formulazione, all'erogazione ed alla penetrazione del farmaco all'interno delle vie respiratorie, nonché alla difficoltà di gestione e di utilizzo dello strumento da parte del paziente. Nel bambino piccolo, per le problematiche legate al pianto, alla variabilità dei

parametri respiratori e all'incapacità di coordinare gli atti respiratori, vengono impiegati i nebulizzatori. Nel bambino più grande possono essere impiegati in modo equivalente sia gli pMDI, che gli DPI e i nebulizzatori.

Teoricamente, non ci sono differenze nell'efficacia di diversi dispositivi che garantiscono la deposizione della stessa quantità di farmaco nel sito d'azione. Pertanto ciò che è valido per la somministrazione dei farmaci attraverso gli pMDI o DPI è valido anche per i nebulizzatori. Tuttavia per alcuni tipi di farmaci come i corticosteroidi inalatori (ICS), l'uso dei nebulizzatori ha alcune importanti limitazioni legate alle caratteristiche igroscopiche del tipo di farmaco, importanti nel determinare la sua solubilità nel diluente utilizzato (di solito soluzione salina). Alcuni ICS come il beclometasone dipropionato (BDP) ed il fluticasone propionato (FP) sono di minore solubilità in acqua per cui la loro erogazione, attraverso un nebulizzatore, è diversa da quella di farmaci più solubili come la flunisolide (FLU) e la budesonide (BUD). In particolare, la riduzione della solubilità in acqua e l'aumento della viscosità determinano la formazione di particelle in maggior parte di grandi dimensioni che vengono bloccate nell'ampolla del nebulizzatore. La scelta della formulazione degli ICS da nebulizzare deve considerare il grado di solubilità in acqua come principale fattore nel determinare l'efficacia del farmaco. Inoltre le dimensioni delle particelle prodotte dai nebulizzatori sono piuttosto eterogenee, determinando così una minore deposizione di farmaco a livello delle basse vie aeree.

Questa problematica oggi può essere superata con i nebulizzatori di ultima generazione che permettono di selezionare le dimensioni delle particelle e di sviluppare una terapia mirata per le alte, medie e basse vie respiratorie, con tutte le principali classi di farmaci utilizzate per l'aerosolterapia: cortisonici, mucolitici, broncodilatatori.

D'altro canto, la nebulizzazione può offrire alcuni vantaggi rispetto agli altri sistemi di inalazione: i nebulizzatori sono in grado di trattare in maniera efficace una più vasta superficie polmonare rispetto agli DPI poiché le goccioline liquide hanno la tendenza a diffondersi sotto l'azione della forza di tensione superficiale. Prima di essere assorbita attraverso la membrana alveolare, la soluzione del farmaco può estendersi su una superficie alveolare relativamente grande sotto l'azione delle forze di diffusione, create dalla differenza di tensione superficiale tra le goc-

cioline di aerosol e il surfactante che ricopre le vie aeree e gli alveoli.

### Tecniche di nebulizzazione

Le recenti innovazioni tecnologiche introdotte nei nebulizzatori insieme ad una maggiore comprensione dei fenomeni della nebulizzazione hanno notevolmente migliorato l'efficienza nell'erogazione dei farmaci per via inalatoria, offrendo una maggiore convenienza, una maggiore maneggevolezza ed un significativo aumento nell'erogazione dei farmaci inalatori.

La caratteristica più importante per valutare la performance di un nebulizzatore è la frazione respirabile, cioè la quota di particelle erogate con diametro compreso tra 1 e 5  $\mu\text{m}$ . Altre caratteristiche da valutare sono lo spreco di farmaco, il tempo di nebulizzazione, la facilità di impiego, pulizia e sterilizzazione. In genere viene raccomandato un volume di riempimento di 4-5 mL, a meno che il nebulizzatore non sia specificamente progettato per volumi maggiori o minori. Per portare il volume di riempimento a 4-5 mL, si deve aggiungere soluzione fisiologica nell'ampolla. Il flusso raccomandato è di 6-8 L/min, a meno che il nebulizzatore non sia specificamente progettato per un flusso diverso.

Gli apparecchi per aerosol tradizionali sono rappresentati dai *nebulizzatori pneumatici* a flusso continuo. In questo caso, il processo di produzione degli aerosol comincia con la fase dell'atomizzazione. Durante questo processo il liquido da nebulizzare è spinto da un gas compresso verso un orifizio ristretto (Venturi). L'aria espandendosi determina una pressione negativa e la frammentazione del liquido in goccioline di diametro di 15-500  $\mu\text{m}$  (atomizzazione). A questo punto le particelle sono ancora troppo grosse per raggiungere le basse vie per cui sull'orifizio è posto un deflettore con lo scopo di fermare le particelle più grosse. La forma del deflettore condiziona le dimensioni delle particelle successivamente aerosolizzate, che ricadono e si frammentano ma farà uscire le più piccole che saranno capaci di raggiungere le basse vie producendo così un aerosol terapeutico. Solo lo 0,5% della massa di particelle primarie, costituito dalle particelle più piccole, lascia il nebulizzatore direttamente, mentre il restante 99,5% impatta sui deflettori o sulle pareti interne: il liquido ritorna quindi all'ampolla e viene nebulizzato nuovamente.

La dimensione, la forma e il posizionamento dei

deflettori giocano un ruolo importante nel controllo dell'erogazione: i diaframmi interni vengono utilizzati per ridurre le dimensioni delle particelle, ma essi incrementano l'area delle superfici del nebulizzatore e conseguentemente il volume residuo e lo spreco di farmaco. Durante l'utilizzo di nebulizzatori a flusso continuo più del 50% dell'aerosol viene infatti disperso nell'ambiente durante l'espirazione.

Un passo successivo è stato ottenuto creando con i *nebulizzatori pneumatici "open vent"*, dotati di un'apertura accessoria attraverso la quale è possibile un ulteriore ingresso d'aria nell'ampolla, determinando un doppio effetto Venturi che consente alle particelle di essere aerosolizzate molto più velocemente, a parità di compressore, e quindi di ridurre il tempo di erogazione e migliorare la *compliance*, che, specie nel bambino, determina in maniera critica l'efficacia della terapia.

Esistono altri metodi di generazione dell'aerosol, noti da molti anni, che sono utilizzati nei *nebulizzatori ad ultrasuoni*. Questi producono l'aerosol mediante la vibrazione di un cristallo piezoelettrico; in presenza di una corrente elettrica alternata, le vibrazioni del cristallo si trasmettono al farmaco in soluzione dove si formano le onde. Le goccioline partono libere dalla cresta delle onde e sono liberate come aerosol. Come nei nebulizzatori pneumatici, un deflettore frena le goccioline troppo grosse che ricadono nell'ampolla e sono successivamente ri-nebulizzate. A differenza dei nebulizzatori pneumatici, che sono fatti in plastica stampata, facili da pulire, autoclavabili o monouso, diverse parti dei nebulizzatori ad ultrasuoni non sono usa e getta, in particolare l'elemento piezoelettrico. Per tale motivo vi è il rischio di colonizzazione batterica del nebulizzatore. In generale, gli studi di confronto hanno evidenziato che i nebulizzatori ad ultrasuoni hanno rendimenti elevati rispetto ai nebulizzatori pneumatici ma questo è spesso a scapito di un maggiore diametro aerodinamico mediano di massa (MMAD). Inoltre molti dei dispositivi ad ultrasuoni tradizionali non sono in grado di nebulizzare le sospensioni e/o producono particelle troppo grandi per penetrare nelle vie aeree inferiori.

Grazie al rapido sviluppo tecnologico, sono disponibili attualmente nuove generazioni di nebulizzatori (*smart nebulizer*) dotati di una maggiore efficienza di somministrazione. Un'interessante innovazione nel campo dei nebulizzatori pneumatici è costituita dalle ampolle attivate con il respiro (*breath activated*) che generano l'aerosol solo durante l'inspirazione,

riducendo la perdita del farmaco. La tecnologia ad ultrasuoni è stata recentemente utilizzata per lo sviluppo dei *nebulizzatori mesh* aventi come elemento più importante e innovativo una membrana metallica microperforata attraverso una tecnologia laser. Questi apparecchi hanno diversi vantaggi rispetto ai nebulizzatori pneumatici: sono portatili, silenziosi e veloci; inoltre, presentando un volume residuo quasi nullo, incrementano l'erogazione del farmaco riducendo gli sprechi. Infine, una delle ultime generazioni di nebulizzatori "intelligenti", combina la tecnologia della membrana forata vibrante con quella AAD (*Adaptive Aerosol Delivery*) che si adatta al respiro del paziente senza spreco di farmaco durante l'espiazione, garantendo maggiore aderenza alla terapia grazie alla presenza di un segnale visivo, sonoro o vibratorio che informa il paziente della corretta e completa esecuzione della manovra.

---

## Conclusioni

Ogni tipo di nebulizzatore presenta vantaggi e svantaggi che devono essere considerati nella scelta di un dispositivo per un particolare paziente. I nebulizzatori possono essere utilizzati a qualsiasi età, per malattie di ogni grado di gravità ed anche in fase acuta. In alcuni casi è possibile miscelare più farmaci e somministrarli contemporaneamente e, nel *setting* ospedaliero, aggiungere anche l'ossigenoterapia.

Negli ultimi dieci anni il rapido sviluppo tecnologico nel campo delle nanotecnologie, della microelettronica e delle fonti energetiche hanno permesso lo svi-

luppo di nuove generazioni di nebulizzatori, dotati di un'efficienza nella somministrazione di farmaci di gran lunga superiore rispetto ai nebulizzatori tradizionali.

Gli avanzamenti tecnologici hanno migliorato la compliance terapeutica anche in età pediatrica, ha permesso una riduzione del tempo di somministrazione degli aerosol, migliorando l'efficienza della somministrazione, riducendo lo spreco di farmaco e adattando l'erogazione al pattern respiratorio del singolo paziente, in linea con le ultime raccomandazioni per l'appropriata somministrazione della terapia inalatoria della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI).

---

## Bibliografia essenziale

Gruppo di Lavoro Terapia Inalatoria Nebulizzata: A. Kantar (coordinatore), R. Cutrera (coordinatore), E. Baraldi, S. Barberi, A. Boccaccino, F. Cardinale, L. Indinnimeo, G.L. Marseglia, M. Miraglia del Giudice, F. Paravati, G.L. Piacentini, V.M. Ragazzo, G.A. Rossi, A. Varricchio. *Nuove tecnologie di nebulizzazione e raccomandazioni per l'appropriata somministrazione dei broncodilatatori e dei corticosteroidi in età pediatrica*. *Pneumologia Pediatrica* 2012;45:27-56.

Dolovich MB, Dhand R. *Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use*. *Lancet* 2011;377:1032-45.

Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, et al. *Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology*. *Chest* 2005;127:335-71.

Melani AS. *Nebulized corticosteroids in asthma and COPD: an Italian appraisal*. *Respir Care* 2012;57:1161-74.

# Dermatite atopica: la consultazione psicologica in allergologia pediatrica

*I parametri percettivi del sonno e del prurito e l'intervento psicoeducativo*

Rosalba Aiazzi, Dorella Scarponi, Giampaolo Ricci\*, Annalisa Patrizi\*\*



Parole chiave: dermatite atopica, educazione terapeutica, coping

## Abstract

La dermatite atopica è una delle più frequenti dermatosi presenti in età pediatrica. L'approccio multidisciplinare alla cura prevede, oltre alla presenza del dermatologo e del pediatra allergologo, anche uno specifico intervento dello psicologo. L'approccio psicologico si avvale di una pluralità di strumenti e di una specifica metodologia, orientata al paradigma dell'Educazione Terapeutica: il colloquio psicologico ad orientamento educativo, l'indagine psico-diagnostica per il paziente e i genitori, le strategie di coping, la psicoterapia. In questo lavoro vengono illustrati i dati raccolti relativi all'indagine che abbiamo condotto su un campione di 50 famiglie con pazienti pediatrici atopici.

## Introduzione

La Dermatite Atopica (DA), oggi definita una *patologia multifattoriale*<sup>1</sup>, prevede un approccio terapeutico multidisciplinare<sup>2,4</sup> (dermatologi, allergologi, psicologi, infermieri, ecc.).

Nel 2007, sulla scia dell'esperienza dei colleghi europei, il prof. C. Gelmetti della Fondazione I.R.C.C.S. "Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena" di Milano ha avviato il progetto "la scuola dell'atopia" a livello nazionale<sup>5</sup>, coinvolgendo diversi centri afferenti alle principali città italiane: Milano, Bologna, Padova, Genova, Firenze, Roma, Palermo ([www.lascuoladellatopia.it](http://www.lascuoladellatopia.it)).

La metodologia teorica della Scuola dell'Atopia si fonda sul paradigma dell'Educazione Terapeutica del pazien-

te, secondo la definizione dell'O.M.S.: "L'Educazione Terapeutica deve permettere ai pazienti di acquisire e di conservare delle competenze che li aiutino a vivere in maniera ottimale con la loro malattia. Si tratta di un processo permanente, integrato nelle cure e centrato sul paziente. L'educazione implica delle attività organizzate di sensibilizzazione, di informazione, di apprendimento dell'autogestione e di sostegno psicologico, riguardanti la malattia e il trattamento prescritto, le cure, l'ambiente ospedaliero e di cura, le informazioni organizzative e i comportamenti di salute e di malattia. L'educazione terapeutica mira ad aiutare i pazienti e la loro famiglia a comprendere la malattia e il trattamento, a cooperare con i curanti, a vivere in maniera più sana e a mantenere o migliorare la loro qualità di vita"<sup>6</sup>.

Ambulatorio Psicologia Psicopatologia Psicoterapia, U.O.C. Pediatria Pession, \* U.O. Allergologia e Immunologia Pediatrica, U.O.C. Pediatria Pession, \*\* U.O. Dermatologia, A.U.O. Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

rosalba.aiazzi@aosp.bo.it - dorella.scarponi@aosp.bo.it

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



Il progetto italiano è in continuità con l'esperienza degli studi multicentrici tedeschi <sup>7</sup> (GADIS) e francesi <sup>8</sup>, viene svolto con il patrocinio della Fondation pour la Dermatite Atopique di Tolosa in Francia ([www.fondation-dermatite-atopique.org](http://www.fondation-dermatite-atopique.org)), nell'ottica della formazione continua dei curanti e dei pazienti (Conferenza Permanente per l'Educazione Terapeutica del Paziente con Dermatite Atopica [www.dermatiteatopica.net](http://www.dermatiteatopica.net)).

All'interno di tale cornice di riferimento, il lavoro svolto nel nostro centro, negli ultimi due anni, è stato formalizzato secondo una procedura di intervento psicoeducativo. La proficua collaborazione tra l'Ambulatorio di Immunoallergologia, di Dermatologia e l'Ambulatorio di Psicologia, Psicopatologia, Psicoterapia del Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna ha offerto ai pazienti affetti da Dermatite Atopica e alle loro famiglie ulteriori occasioni di cura e a tutti noi spunti di approfondimento e riflessione.

---

### La metodologia dell'“educazione terapeutica”

L'educazione terapeutica è un approccio multidisciplinare che segue il paziente e la sua famiglia, dalla diagnosi in avanti, con lo scopo di promuovere la conoscenza e la gestione della patologia da parte della famiglia.

Il centro di Allergologia Pediatrica bolognese all'interno del suo team prevede la presenza di uno psicoterapeuta dedicato che, con una frequenza di una mattina a settimana, fornisce un servizio psicologico alle famiglie afferenti all'ambulatorio.

Tale servizio, parallelo a quelli medici, eroga al paziente e alla sua famiglia, lungo l'iter di malattia, una serie di prestazioni che contribuiscono a raggiungere gli obiettivi di benessere complessivo, individuati dalla scuola dell'atopia.

Le prestazioni psicologiche, secondo il modello dell'educazione terapeutica, sono:

- il primo colloquio psicologico ad orientamento educativo;
- l'indagine psico-diagnostica per il paziente e per i genitori;
- le strategie di coping;
- la psicoterapia propriamente detta.

Il collega allergologo durante l'attività ambulatoriale presenta l'esperta in educazione terapeutica alle famiglie e ai pazienti che hanno un maggiore grado di sofferenza clinica o che hanno chiesto un sostegno

di tipo psicologico. Al termine della visita medica i genitori ed i bambini/ragazzi sono invitati quindi a:

Il primo colloquio psicologico ad orientamento educativo, nel corso del quale vengono proposti:

- *la raccolta della storia di malattia alla famiglia*  
Viene condotta un'intervista semi-strutturata con domande relative a: l'esordio e l'andamento della malattia, la terapia, i punti critici e le difficoltà ad aderire al trattamento, così come percepita dai diversi componenti la famiglia;

- *la valutazione dei sintomi prurito e alterazione del sonno*

Vengono proposte le *schede di auto ed etero valutazione* dei sintomi prevalenti: prurito e alterazione del sonno. Tali schede, una per il paziente e una per i genitori, sono state redatte sull'esempio del PO-SCORAD <sup>9</sup> (**P**atient **O**riented **SC**ORAD) e del PRURIScore <sup>10</sup> (scala visuale analogica del prurito). A proposito della qualità del sonno, alla coppia genitoriale vengono inoltre proposti 3 item: due relativi all'IDQOL (*Infant's Dermatitis Quality of Life Index*) <sup>11</sup>, e uno relativo al DFIQ (*Dermatitis Family Impact Questionnaire*) <sup>12</sup>;

- *le strategie di coping* <sup>13</sup>  
Nello stesso colloquio o in colloqui seguenti esse vengono presentate come tecniche utili alla gestione dei sintomi: prurito e alterazione del sonno, in grado di rendere la famiglia più capace di trovare sollievo da essi.

A questa prima fase dell'educazione terapeutica, se la famiglia lo richiede o se c'è l'indicazione medica, può seguire la fase di approfondimento psico-diagnostico per il paziente e i genitori.

---

### Gli strumenti dell'indagine psico-diagnostica

#### Il colloquio psicologico ad orientamento educativo

Trattasi di un approccio “non direttivo centrato sulla persona,” <sup>14</sup> che pone l'accento sulla qualità della relazione tra il curante e il paziente (ascolto, empatia, autenticità e non giudizio) e sui presupposti teorici del Colloquio Motivazionale <sup>15</sup>.

L'obiettivo del colloquio motivazionale è quello di pervenire ad un cambiamento del comportamento, quale conseguenza dell'aumento della motivazione intrinseca, aiutando il paziente ad esplorare e risolvere la

sua ambivalenza. L'essenza del colloquio motivazionale si basa sulla forte collaborazione tra il curante e il paziente, la fiducia da parte del curante nell'autonomia del paziente e nella capacità di questo ultimo di evocare la sua motivazione al cambiamento.

### **La scheda di auto-valutazione/etero-valutazione del sintomo prurito**

Al paziente di età superiore a 4 anni e ai genitori viene chiesto di compilare la scheda di valutazione del prurito attraverso:

- *la scala analogico-visiva (VAS)*. Con un punteggio che varia da 0 (nessun prurito-alterazione) a 5 (prurito intollerabile), essa ci dà la dimensione quantitativa del sintomo;
- *la sagoma corporea*. Essa fornisce la mappa delle aree corporee interessate. Viene richiesto di segnalare le aree del corpo coinvolte dal sintomo del prurito, colorandole all'interno della sagoma.

### **La scheda di etero-valutazione della qualità del sonno**

Tale scheda è somministrata esclusivamente ai genitori. Comprende 3 item di cui due relativi all'IDQOL (Infant's Dermatitis Quality of Life), lo strumento di valutazione della qualità di vita del bambino e uno relativo al DFIQ (Dermatitis Family Impact Questionnaire), il questionario che valuta la qualità di vita della famiglia. Il punteggio di ogni item è compreso tra 0-3. Il punteggio complessivo varia tra 0 e 9.

### **I proiettivi del disegno<sup>16</sup>**

Sono somministrati al paziente. Essi sono: il disegno della famiglia, il disegno della figura umana e il disegno dell'albero. Lo scopo è quello di fare luce su eventuali conflitti, blocchi, traumi, attraverso un linguaggio alternativo alla verbalizzazione.

Il disegno della famiglia permette l'esplorazione delle dinamiche familiari così come vissute dal bambino: evidenzia le caratteristiche peculiari dell'ambiente nel quale si trova immerso, i personaggi della famiglia ai quali si sente più legato e quelli che vive con più conflittualità.

Il disegno della figura umana è un utile proiettivo che favorisce l'indagine dell'immagine di sé: le ansietà, i conflitti, i bisogni inespressi, ma altresì le risorse ed i meccanismi di adattamento alla realtà. Inoltre tale proiettivo può rappresentare l'ideale dell'io, le regole interne (super-IO), le figure significative d'attaccamento.

Il disegno dell'albero mette in rilievo gli aspetti più profondi della personalità: la strutturazione ed evoluzione del sé (forte/debole/traumi), le competenze sociali acquisite, le aspirazioni, la vita mentale.

### **Il Children's Depression Inventory<sup>17</sup>**

Tale reattivo è somministrato ai pazienti di età compresa tra gli 8 e i 17 anni. Trattasi di una scala di auto-valutazione della depressione composta da 27 items che quantificano un'ampia varietà di sintomi: disturbi dell'umore, capacità di provare piacere, funzioni vegetative, stima di sé e del comportamento sociale. Una buona parte degli items esplora in modo particolare le conseguenze della condizione depressiva in contesti rilevanti per il bambino, come ad esempio l'ambiente scolastico. La valutazione agli items proposti è su una scala da 0 a 2 punti. Il punteggio totale varia da 0 a 54.

### **Il Questionario Scala d'Ansia per l'Età Evolutiva<sup>18</sup>**

Trattasi di un questionario di autosomministrazione per la valutazione dell'ansia in età evolutiva proposto ai pazienti tra i 7 e i 15 anni di età. L'ansia valutata è intesa come significativa variabile della personalità. Il reattivo consta di 45 items che compongono due scale: una valuta le situazioni ansiogene relative all'ambiente scolastico (Ansia Scolastica - A.S.), l'altra le situazioni riguardanti l'ansia ambientale o genericamente extrascolastica (Ansia Ambientale - A.A.). La somma delle suddette scale produce il punteggio di un terzo indice denominato ansia totale o generale (A.G.). La valutazione agli items varia da 0 a 2 punti. Il punteggio complessivo varia da 0 a 90.

### **Il Symptom Questionnaire (SQ) di R. Kellner<sup>19</sup>**

È somministrato ai genitori ed ai pazienti adolescenti allo scopo di valutare una eventuale condizione attuale di sofferenza psicologica, reattiva allo stato di malattia. Trattasi di un breve e maneggevole reattivo composto da 92 item raccolti in: 4 scale di malessere (ansia, depressione, sintomi somatici, ostilità) e 4 scale di benessere (rilassatezzazza, contentezza, benessere fisico, buona disposizione). Il punteggio di ciascuna scala del malessere è compreso tra 0-17, mentre quello relativo alle scale del benessere varia da 0-6. Più è elevato il punteggio delle singole scale, maggiore è la condizione di sofferenza psicologica riferita dai genitori o dai giovani pazienti.

Quando il profilo psicologico del paziente e/o del genitore denotano una notevole sofferenza, è scarsa la

risposta familiare ai colloqui educativi, i sintomi clinici del paziente persistono o si complicano di disreattività di tipo psicopatologico, viene proposto un *intervento psicoterapeutico propriamente detto*.

## Gli strumenti dell'educazione psico-terapeutica

### Le Strategie di coping per la gestione del sintomo del prurito

Esse riguardano:

- L'esplorazione dei vissuti emotivi relativi al grattamento del bambino (paura, ansia, sconforto, rabbia, impotenza, ecc.).
- L'identificazione dei comportamenti erronei che producono il rinforzo del grattamento: a) volgere l'attenzione al bambino nel momento in cui si sta grattando; b) sgridare il bambino; c) pensare che il bambino da solo possa imparare a non grattarsi.
- La facilitazione dell'apprendimento di comportamenti che favoriscano l'estinzione del comportamento di grattamento: a) spiegare al bambino che non è utile grattarsi perché più si gratta più avrà prurito; b) insegnare al bambino comportamenti alternativi al grattamento (picchiare, massaggiare, etc.); c) insegnare al bambino ad idratarsi quando ha prurito; d) lodare il bambino quando metterà in pratica i comportamenti adeguati a contrastare il sintomo del prurito; e) ignorare il bambino quando si gratta; f) utilizzare la *tecnica del massaggio infantile*<sup>20</sup> adattato per il bambino atopico (Tab.I) e (Tab. II).

### Le strategie di coping per la gestione del sintomo alterazione del sonno

Qualora si evidenzino delle problematiche circa i ritmi del sonno i genitori sono invitati a:

- descrivere la qualità del sonno dei loro figli e quella propria, anche in termini di modalità di addormentamento, risvegli notturni, pavor;
- osservare gli errori nello stile di addormentamento adottato;
- intraprendere un *percorso di rieducazione*<sup>21</sup> ad un buon sonno (Tab. III);
- apprendere nuove tecniche di facilitazione del buon sonno (Tab. IV).

### La psicoterapia propriamente detta

L'intervento psicoterapeutico si avvale di un modello integrato che utilizza strumenti provenienti dal model-

#### Tab. I.

##### Il massaggio infantile perché?

- Produce un rilassamento per i genitori e per il bambino
- Riduce la soglia dell'ansia e la produzione di ormoni dello stress
- Aumenta il senso di sicurezza, la comunicazione, lo scambio affettivo
- Riduce la tendenza a non gradire il contatto e cala l'irritabilità
- Produce un miglioramento nelle alterazioni del sonno

#### Tab. II.

##### Il massaggio infantile quando e come?

- Scegliere insieme al bambino quali parti del corpo gradisce siano massaggiate
- Differenziare il massaggio secondo l'età del bambino
- Non si tratta di un compito, quindi praticarlo solo se motivati
- Anche i padri possono massaggiare il bambino
- Tempi e modalità liberamente gestite a partire da un minimo di 5/10 minuti

#### Tab. III.

##### Le tappe della rieducazione al "buon sonno"

- Consolidare la cognizione che il bambino è GENETICAMENTE predisposto per dormire da solo
- Acquisire informazioni sulle fasi del ciclo del sonno e la presenza dei risvegli notturni
- Apprendere i periodi critici dello sviluppo infantile, nei quali sono presenti i risvegli notturni (angoscia dell'VIII mese, terrori notturni)

#### Tab. IV.

##### Le tecniche di rieducazione al "buon sonno"

- Decidere che è ora di dormire per il bambino e per la famiglia
- Instaurare un rituale
- Incoraggiare il bambino a dormire da solo
- Fornire al bambino un oggetto con il quale dormire
- Parole utili: tempo, fiducia, tenacia, pazienza .... molta pazienza!

lo psicodinamico ad orientamento psicoanalitico<sup>22</sup> di tipo individuale, con apporti teorico-pratici derivanti dalla Educazione Terapeutica<sup>23 24</sup> e dal Colloquio Motivazionale<sup>25</sup>.

I contributi della psicoanalisi<sup>26-28</sup>, della psicosomatica dell'età evolutiva<sup>29</sup>, della teoria relazionale<sup>30</sup> del CISP (*Centre International de Psychosomatique de Paris*) e delle teorie sistemico familiari<sup>31 32</sup> sono stati

presi in considerazione per definire l'intervento di sostegno alla genitorialità.

Nel lavoro, sia diagnostico che terapeutico con la famiglia e i ragazzi, sono state utilizzate tecniche proiettive<sup>16</sup> e tecniche cognitivo-comportamentali<sup>33</sup> che, attraverso il diario, l'homework, la narrazione, hanno contribuito a focalizzare gli obiettivi da raggiungere nell'ottica del problem solving.

Oltre alla raccolta dati relativi a: i sintomi prurito e qualità del sonno, lo stato di salute psicologica attuale di pazienti e genitori, nella nostra esperienza sono stati avviati alcuni percorsi di psicoterapia con i pre-adolescenti e gli adolescenti portatori di una sintomatologia dermatologica severa, resistente a qualsiasi trattamento farmacologico.

## Lo studio sperimentale

### Il campione

Nell'anno 2012-2013 è stato raccolto un campione di 50 famiglie con pazienti di età compresa tra 3 mesi e 17 anni (età media 80,26 mesi - ds 47,84), di cui 26 maschi e 24 femmine. Tutti i nuclei familiari risiedono nella provincia di Bologna e afferiscono all'Ambulatorio di Allergologia Pediatrica con continuità. Lo status socio-economico della famiglia è di livello medio.

### La lettura dei dati

A tutti i soggetti partecipanti all'indagine è stata proposta la valutazione psico-diagnostica, così come descritta, in occasione dei controlli medici. Nessuna famiglia ha rifiutato.

Il valore medio della percezione del prurito riferita dai pazienti alla VAS è pari a 2,86 (d.s. = 1,53), mentre quello relativo alla percezione, riferita dal campione dei genitori, è pari a 2,26 (d.s. = 1,24) (Fig. 1).

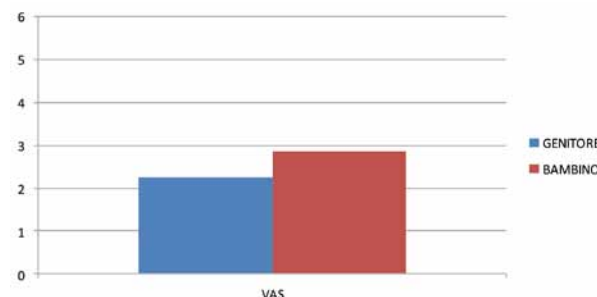
Il confronto effettuato mediante T-Test per gruppi appaiati: paziente-genitore, mostra una differenza percettiva paziente-genitore pari a  $p < ,005$  ( $p = 0,003501$ ). Per quanto riguarda il numero delle sedi del prurito indicate nella SAGOMA CORPOREA, i pazienti forniscono un valore medio uguale a 6,59 sedi, con d.s. uguale a 4,56; i genitori forniscono un valore pressoché sovrapponibile: valore medio uguale a 6,36 sedi con d.s. uguale a 4,73 (Tab. V).

Agli items dedicati, il 90% dei genitori riferisce un disturbo del sonno di piccola entità; il 10% di essi

**Tab. V.** Localizzazione delle sedi del prurito (Confronto T-test per dati appaiati).

	Genitori
Bambini 0-72 mesi	$p = 0,21833$
Bambini > 72 mesi	$p = 0,27983$

Non sono presenti differenze statisticamente significative relative alla localizzazione del prurito tra bambini e adulti.



**Fig. 1.** Valutazione del sintomo del prurito nei bambini e nei genitori, attraverso la scala analogico-visiva (VAS).

indica invece la presenza di un disturbo del sonno di entità medio-alta (Fig. 2).

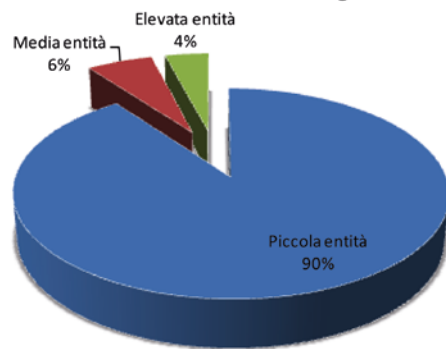
L'indagine sullo stato di benessere-malessere dei genitori, attraverso l'SQ, non mostra indici di psicopatologia nel campione; i punteggi medi dei 4 parametri: ansia, depressione, somatizzazione ed ostilità, sono nella media e non si discostano dai punteggi del gruppo normativo di controllo (Fig. 3).

## Discussione

I dati preliminari raccolti mostrano un campione di pazienti e genitori in buona salute psicologica, che risponde adeguatamente alle indicazioni educative proposte dal team. Nessun genitore riporta quadri di psicopatologia attuale: i punteggi medi riportati dal campione, al Symptom Questionnaire, risultano simili a quelli riportati dalla popolazione adulta italiana di riferimento. La percezione della localizzazione/distribuzione del sintomo prurito vede d'accordo pazienti e genitori che distribuiscono il numero delle sedi del prurito in maniera analoga.

La percezione dell'entità del sintomo prurito, al contrario, mostra una divergenza percettiva tra la quantità di prurito percepito dal paziente e quella riferita dai genitori.

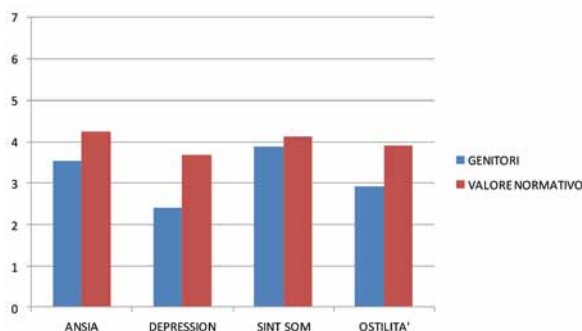
**Disturbo del sonno riferito dai genitori**



**Fig. 2.** Alterazione del ciclo del sonno del bambino riferita dalla famiglia.

Il sintomo prurito conferma quindi il suo ruolo centrale nell'esperienza di malattia, aprendo però una riflessione sulla divergenza percettiva esistente tra pazienti e genitori.

Come suggerisce l'esperienza della clinica psicosomatica<sup>29 30 38</sup> il sintomo, che ha a che vedere con la pelle, introduce scenari complessi, la cui lettura fa emergere bisogni e richieste sommersi nell'intricata rete dei legami familiari. La divergenza percettiva del sintomo sottolinea una peculiarità di tali nuclei familiari, già evidente in ambiente clinico. All'interno di queste famiglie abbiamo più volte segnalato una certa *de-sintonizzazione affettiva*<sup>34</sup>, vale a dire una dis-regolazione tra le richieste del bambino e le risposte dell'ambiente. L'entità del sintomo prurito starebbe sul crinale della comunicazione psico-somatica ad indicare un nodo comunicativo sul quale bambino e genitore non si intendono.



**Fig. 3.** Punteggi medi dei genitori (N=25) al Symptom Questionnaire.

Allora può capitare che il sintomo abbia una rilevanza sovrastimata dal bambino quando su di esso cadono bisogni psicologici poco espressi e riconosciuti dalla coppia madre-bambino; può diventare un nucleo caldo di sofferenza in forti situazioni di stress: conflitti con fratelli, coi pari dell'ambiente scolastico e relazionale.

Qualora la sovrastima sia effettuata dal genitore possiamo pensare ai vantaggi secondari che il sintomo può avere per il genitore, come l'instaurarsi di una prossimità emotiva e fisica col proprio bambino, senza la necessità di adottare un linguaggio simbolico adeguato all'età. Come riferito dalla letteratura<sup>31</sup>, in questi casi il bambino con i suoi sintomi somatici esprime un blocco, un impasse di tutto il nucleo familiare. Il percorso dell'Educazione Terapeutica consente di identificare precocemente modelli di gestione della malattia disfunzionali dove il mantenimento involontario del sintomo ha a che vedere con dis-regolazioni comunicative di base da parte del bambino e della sua famiglia. Le emozioni, le ambivalenze, le resistenze alla base dei modelli disfunzionali di cura hanno la possibilità di trovare spazi e tempi che permettono una nuova lettura di sé. È importante accompagnare il paziente e la famiglia nel difficile percorso del cambiamento perché per quanto esso sia desiderato si tratta di un percorso né facile né immediato.

Per quanto concerne la qualità del sonno, a differenza dei dati riportati in letteratura<sup>35</sup>, appare compromessa solo per una piccola parte del campione dei genitori. La nostra riflessione in merito a questo dato ci porta a considerare due ordini di fattori: uno relativo al fatto che il disturbo del sonno è più tipico nell'eczema di forma severa; e questo non è sempre il caso del nostro campione, all'interno del quale prevalgono le dermatosi di forma media. L'altro fattore riguarda l'età media del campione dei pazienti. essa si colloca intorno ai 6/7 anni. Trattasi quindi per lo più di bambini in età scolare e in preadolescenza. Secondo la nostra esperienza<sup>36</sup> la disfunzione del sonno, sia nel bambino che nella famiglia, si registra maggiormente nel primo anno di vita o nei primi tre anni di vita. Con lo stabilirsi dei naturali ritmi biologici e l'acquisizione delle tecniche di gestione della patologia il disturbo del sonno tende a risolversi, avendo un andamento inversamente proporzionale all'età dei soggetti. Fanno eccezione i pre-adolescenti e gli adolescenti affetti da forme gravi.

Ancora una volta i dati confermano l'utilità dei programmi educazionali applicati a partire dalla diagno-

si, sia ai pazienti che alle loro famiglie. Il lavoro educativo svolto nel nostro centro dal 2000, nei diversi contesti in cui il paziente atopico si muove: gli ambulatori di allergologia, dermatologia e psicologia, ci consente di registrarne i benefici in termini di qualità della vita delle famiglie seguite.

---

### **Le tematiche emergenti in consultazione. La psicoterapia con preadolescenti e adolescenti**

Ci preme evidenziare alcuni nuclei problematici ricorrenti nel lavoro psicoterapeutico svolto con i pazienti. Essi sono prevalentemente adolescenti e pre-adolescenti, che risiedono a Bologna e provincia, disponibili a frequentare il programma psicoterapeutico proposto, una volta a settimana, presso il nostro ambulatorio.

La prima fase della terapia è sempre dedicata all'esplorazione della gestione della patologia; trattasi di una fase di costituzione di un patto, un progetto alla cui base c'è l'alleanza di lavoro con il paziente. Caratterizzata da un clima di accettazione empatica e di ascolto attivo da parte del terapeuta, precede quella di educazione terapeutica propriamente detta. L'alleanza terapeutica con i pazienti permette la successiva esplorazione delle problematiche sottostanti il sintomo. Le emozioni che emergono dal materiale psico-diagnostico, grafico e clinico, riguardano in particolar modo le tematiche di rabbia, i sentimenti di inadeguatezza e di solitudine, la sfiducia nelle proprie capacità. Affetti depressivi sono mascherati da un'identità falso Sé<sup>37</sup> caratterizzata da un conformismo e iperadattamento al contesto, descritto in letteratura come *personalità allergica*<sup>38</sup>.

I ragazzi presentano una personalità dipendente poco incline all'acquisizione delle autonomie; l'aggressività passiva nasconde l'impasse in cui stagna il processo di separazione dalle figure genitoriali.

Nella maggior parte dei casi, la figura materna viene percepita come la figura dominante, mentre la figura paterna rimane sullo sfondo e, in alcuni casi, è anaffettiva o assente.

Si registra una certa "confusione" dei ruoli dato che, come riferito dalla letteratura<sup>31</sup>, trattasi di nuclei familiari dominati da *invischiamento*, vale a dire dalla tendenza eccessiva ed invasiva dei singoli componenti ad interessarsi al resto della famiglia.

In tutti i casi seguiti con un progetto psicoterapeutico il

bisogno prevalente appare quello di "pensare" e pensarsi separato dall'altro. Successivamente emergono i sentimenti "mascherati" dalla patologia, laddove un processo di simbolizzazione delle emozioni è stato "congelato" in un meccanismo di impasse relazionale, che blocca il paziente e la famiglia in stili comunicativi inadeguati.

Tra gli obiettivi terapeutici, oltre il controllo dei sintomi, viene promossa l'emergenza graduale del vero sé dei ragazzi, meno stereotipato e conformista e il ristabilirsi di distanze generazionali appropriate. La psicoterapia incoraggia al pensiero divergente verso l'autonomia, recuperando una buona stima di sé, un sentimento reale di autoefficacia e un'accettabile capacità di fronteggiare le frustrazioni.

I genitori vengono accompagnati in questo percorso di individuazione dei propri figli con colloqui di chiarificazione e sostegno. Accanto alle tecniche di coping e contenimento dei segnali somatici si prova a condividere un nuovo linguaggio capace di decifrare le ambivalenze comunicative usuali.

Mentre dà voce alle angosce di malattia e morte sottostanti il genitore è aiutato a sviluppare una disposizione psicologica all'ascolto, di sé e dell'altro.

---

### **Conclusioni**

Alla luce dell'esperienza degli studi multicentrici dei colleghi europei<sup>7-8</sup> la pratica dell'Educazione Terapeutica per l'Atopia adottata nel centro bolognese a partire dal 2000, conferma l'applicabilità dell'approccio multidisciplinare di tipo educativo-relazionale, in ambito ospedaliero. Proporre al bambino e alla famiglia un percorso di cura che si sviluppa su molteplici dimensioni professionali (allergologo, dermatologo, psicologo), assicura una risposta positiva al trattamento in termini di compliance ed esiti clinici. La qualità di vita complessiva di tutto il campione studiato conferma l'efficacia di un approccio centrato sulla famiglia, a partire dalla diagnosi. Il contributo della psico-diagnosi e della psicoterapia ha fatto luce sulle esperienze percettive e psichiche dei soggetti atopici mostrando una adeguata reazione psicologica all'evento malattia e alla cronicità del percorso clinico: genitori e pazienti mostrano equilibrate risorse comunicative, adeguamento agli step educativi, apprendimento adattivo delle strategie di coping proposte.

Tutto il percorso educativo-terapeutico, condiviso dai diversi contesti di cura: allergologia, dermatologia,

psicologia, è riuscito a fornire una cornice di riferimento supportiva, non solo il controllo dei sintomi somatici, ma soprattutto i cambiamenti comunicativi necessari ad assicurare a pazienti e genitori nuove chances evolutive.

## Bibliografia

- Maiello N, Baviera G, Capra L, et al. "Le linee guida NICE commentate e interattive" a cura della Commissione Orticaria e Dermatite Atopica della SIAP. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2011;25(5):2-27.
- Staab D, Diepgen TL, Fartash M, et al. Age related, structured educational programs for the management of atopic dermatitis in children and adolescents: multicentre, randomised controlled trial. BMJ 2006;332:933-8.
- Barbarot S, Bernier C, Deleuran M, et al. Therapeutic patient education in children with atopic dermatitis: position paper on objectives and recommendations. Oriented Patient-Education Network in Dermatology. Pediatr Dermatol 2013;30:199-206.
- Stalder JF, Bernier C, Ball A, et al. Therapeutic patient education in atopic dermatitis: worldwide experiences. Oriented Patient-Education Network in Dermatology (OPENED). Pediatr Dermatol 2013;30:329-34.
- Gelmetti C. La scuola dell'atopia. Milano: Springer-Verlag Italia 2007.
- OMS, Bureau Régional pour l'Europe, "Education thérapeutique du patient, programme de formation continue par de professionnels de soins dans le domaine de la prévention des maladies chroniques", Recommandations d'un groupe de travail de l'OMS, Copenhague. Version française UCL Bruxelles, 1998, p.84.
- Weisshaar E, Diepgen TL, Thomas Bruckner T, et al. Itch Intensity Evaluated in the German Atopic Dermatitis Intervention Study (GADIS): correlations with quality of life, coping behaviour and SCORAD severity in 823 children. Acta Derm Venereol 2008;88:234-9.
- Barbarot S, Gagnayre R, Bernier C, et al. Dermatite atopique: un référentiel d'éducation du malade. Ann Dermatol Venereol 2007;134:121-7.
- Stalder JF, Barbarot S, Wollenberg A, et al. Patient-Oriented SCORAD (PO-SCORAD): a new self-assessment scale in atopic dermatitis validated in Europe. Allergy 2011;66:1114-21.
- Gelmetti C. A visual score for pruritus. Eur J Pediatr Dermatol 2006;16:37-8.
- Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ. The infants' dermatitis quality of life index. Br J Dermatol 2001;144:104-10.
- Lawson V, Lewis-Jones MS, Finlay AY, et al. The family impact of childhood atopic dermatitis: the dermatitis family impact questionnaire. Br J Dermatol 1998;138:107-13.
- Lazars R. Psychological stress and the coping process. New York: McGraw-Hill 1966.
- Rogers CR, Kinget MG (1962). Psicoterapia e relazioni umane. Teoria e pratica della terapia non direttiva. Torino: Bollati Boringhieri 1970.
- Miller WR, Rollnick S (1991). Il colloquio motivazionale. Preparare la persona al cambiamento. Trento: Edizioni Centro Studi Erickson 2004.
- Crocetti G. Il bambino nella pioggia. Il significato del disegno infantile. Roma: Armando 2007.
- Kovacs M. (1982), C.D.I.: Children's Depression Inventory. Questionario di autovalutazione. Adattamento italiano a cura di Camuffo M., Cerutti R., Lucarelli L., Mayer R (1988). Firenze: Organizzazioni Speciali.
- Busnelli C, Dall'Aglio E, Faina P. Questionario scala d'ansia per l'età evolutiva. Firenze: Organizzazioni Speciali 1974.
- Fava GA, Kellner R. Versione italiana del Symptom Questionnaire di Kellner. In: Canestrari R. Nuovi Metodi In Psicometria. Firenze: O.S. Organizzazioni Speciali 1982, pp. 55-64.
- McClure V (1979). Massaggio al bambino Messaggio d'amore. Manuale pratico di massaggio infantile per genitori. Pavia: Bonomi Editore 2001.
- Estivill E, De Béjar S. (1995) Fate la nanna. Firenze: La Mandragora 1999.
- Gabbard GO. (1994) Psichiatria psicodinamica. Milano: Raffaello Cortina Editore 1995.
- Lacroix A, Assal JP. (1998) Educazione terapeutica dei pazienti. Nuovi approcci alla malattia cronica. Torino: Minerva Medica 2004.
- D'ivernois JF, Gagnayre R (1995). Educare il paziente. Un approccio pedagogico. Milano: Mc Graw Hill 2006.
- Golay A, Lagger G, Giordan A. Comment motiver le patient à changer? Paris: Maloine 2010.
- Anzieu D. (1985) L'lo-pelle. Roma: Borla 1994.
- Bick E. (1968) L'esperienza della pelle nelle relazioni oggettuali precoci. In Borgogno F. (a cura di) Melanie Klein oggi, Teoria. Vol. I. Roma: Astrolabio 1995.
- Gaddini R. Patologia psicosomatica come difetto maturativo. Rivista di Psicoanalisi 1980;26:3.
- Kreisler L. (1981) Clinica psicosomatica del bambino. Milano: Cortina 1986.
- Sami-Ali. Corps et âme. Pratique de la théorie relationnelle. Paris: Dunod 2003.
- Minuchin S, Roman BL, Baker L. (1978) Famiglie psicosomatiche. Roma: Astrolabio 1980.
- Selvini Palazzoli M, Boscolo L, Checchin G, et al. Paradosso e controparadosso. Milano: Feltrinelli 1975.
- Beck JS (2011). Terapia cognitivo-comportamentale. Roma: Astrolabio 2013.
- Stern DN (1985). Il mondo interpersonale del bambino. Torino: Boringhieri 1987.
- 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.
- 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. Pediatric Dermatology 2009;26:1-5.
- Winnicott DW (1965). Sviluppo affettivo e ambiente. Roma: Armando 1970.
- Cady S. L'enfant allergique. Paris: Dunod 2000.