

RIAP

immunologia
pediatrica
rivista
Allergologia



Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico
Alessandro Fiocchi

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

Giampaolo Ricci

Tesoriere

Giovanni Pajno

Consiglieri

Salvatore Barberi, Mauro Calvani, Gian Luigi Marseglia,
Umberto Pelosi

Revisori dei conti

Luigi Calzone, Nunzia Maiello

02

aprile 2013 • anno XXVII



EDITORIALE

Una stagione eccezionale di Congressi: approfittiamone per imparare – scambiarci opinioni – organizzarci

1

Alessandro Fiocchi



ALLERGIE RESPIRATORIE

Le riniti sovrapposte: ovvero non solo rinite allergica. Ruolo fondamentale della citologia nasale

3

Matteo Gelardi, Massimo Landi



ALLERGIE

L'esposizione fetale a eventi stressanti per la madre aumenta il rischio di asma e malattie atopiche nell'infanzia

7

Roberto de Marco, Giancarlo Pesce, Paolo Girardi, Pierpaolo Marchetti, Marta Rava, Paolo Ricci, Alessandro Marcon

ALLERGIE ALIMENTARI



L'allergia alimentare: panoramica su una patologia sempre più diffusa e multiforme

15

Alessandro Fiocchi, Lamia Dahdah

PEDIATRI DI BASE

La vaccinazione contro morbillo parotite e rosolia

a cura della Commissione Vaccini della SIAIP

Caterina Rizzo, Paolo Bonanni, Rita Carsetti, Marta Ciolfi degli Atti, Susanna Esposito, Francesca Lippi, Milena Lo Giudice, Luciana Nicolosi

21



JUNIOR MEMBERS SIAIP

Il gruppo "Junior Members" della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

24

Francesca Saretta, Arianna Dondi, Mariangela Bosoni



Per la corrispondenza scientifica:
Alessandro Fiocchi, Manuela Moncada –
E-mail: redazione.riap@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 maggio 2013 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.

LETTERE AL DIRETTORE

26

Una stagione eccezionale di Congressi: approfittiamone per imparare – scambiarcisi opinioni – organizzarci



Alessandro Fiocchi
Direttore Editoriale e Scientifico

Dopo la riuscita del Congresso SIAIP di Napoli, questo numero saluta il Congresso Nazionale della Società Italiana di Pediatria, un Congresso importante della Società – madre. A Bologna l'impegno dei soci SIAIP sarà fondamentale per la riuscita del Congresso, ed avremo spazio per far udire la nostra voce sia in materia di allergie alimentari che di allergie respiratorie che – campo di importanza strategica per tutta la pediatria – di vaccinazioni. Sarà poi una finestra per affacciarci come specialisti su un mondo di cambiamenti dell'organizzazione pediatrica che, coinvolgendo il pediatra di famiglia e la struttura ospedaliera, non potranno non riverberarsi pesantemente sulle nostre attività e sulla nostra organizzazione. Prevedo dibattito nei prossimi mesi!

Appena il tempo di metabolizzare le ricchezze della formazione italiana, e ci avviamo verso un evento di grande importanza per tutti gli allergologi. Per la prima volta, il prossimo 22-26 giugno, la *World Allergy Organization* tiene le sue assise in Italia, congiuntamente con il congresso dell'*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*. Il più felice sono io, che quest'anno non mi debbo scomodare per andare in posti lontanissimi: Buenos Aires, Hyderabad, Cancun, Dubai, Nairobi, Bangkok, Kuala Lumpur sono certamente mete di grande fascino, ma non quando sei costretto a farle di corsa, oberato di impegni. Certamente molti dei nostri lettori saranno a Milano, ma per tutti vorrei dare un'occhiata al programma: un'ottima pista per capire quali sono i temi che si agitano nell'allergologia mondiale, quali sono i progressi più recenti. E nel dare questa occhiata, qualche riflessione.

Il Meeting si aprirà con una ricca parte per le infermiere di allergologia. Cosa deve sapere un'infermiera dei tests da carico con farmaci ed alimenti, dell'intervento nelle emergenze anafilattiche, dell'immunoterapia specifica, della gestione dell'asma con i distanziatori ... Ma, rifletto, abbiamo in Italia infermiere dedicate alla allergologia? Forse solo per qualche iniziativa personale; mi pare che anche la formazione dell'infermiere pediatrico non goda di eccellente salute nel corso di laurea di scienze infermieristiche ... Invece in Europa e negli Stati Uniti questo ruolo è riconosciuto. Ogni anno, per esempio, all'*American College of Allergy and Clinical Immunology* si svolge una parte per le infermiere allergologiche che consiglio a chiunque voglia approfondire le tematiche assistenziali della nostra specialità. Per non parlare dei dietisti: così preziosi per noi, e così scarsamente formati. Un postgraduate a Milano sarà dedicato a loro.

Tra i corsi, quello sulle coorti neonatali è di particolare interesse per il pediatra. Raramente affrontato nei nostri convegni italiani, quello dell'epidemiologia è un tema caldo, vero *leit-motiv* di tutto il congresso, con le sue sfaccettate suggestioni. Sono stati gli studi di epidemiologia che hanno suggerito la chiave interpretativa di molta parte della patogenesi della malattia allergica: pensiamo all'ipotesi dell'igiene. Ora gli epidemiologi indagano su parecchi fattori ambientali, sul ruolo del microbioma, sulle varie facce dell'immunità neonatale, sulla esposizione solare, sulla vitamina D, sull'ancora inesplicito ruolo delle infezioni parassitarie. Ed ancora sull'inquinamento, sullo stress, sulla dieta, sull'obesità e sul ruolo dell'esercizio fisico, insomma sugli stili di vita. Ciascuno di questi temi avrà una lettura dedicata. Dall'epidemiologia è anche partita negli anni scorsi una rozza classifica-

zione dell'asma in fenotipi; ne abbiamo avuto gli echi in parecchi congressi italiani, ma è chiaro che nessuno ha in mano una classificazione fenotipica dell'asma valida per tutti. Ho recentemente partecipato a Capri ad un dibattito sull'argomento francamente sconcertante: sotto l'insegna "fenotipizziamo l'asma" rinasce l'eterno artigianato del "secondo me, questo bambino risponderà meglio a quel farmaco". Il merito dell'approccio però è quello di avere sottolineato come la definizione "asma" contenga parecchie situazioni, ed ora l'interesse svolta decisamente verso gli endotipi. Così dall'epidemiologia coi suoi metodi (la "clusterizzazione") il testimone passa ora alla genetica, all'epigenetica, alla proteomica, alla metabolomica. Si fanno concrete le speranze di individuare con precisione il target dei farmaci biologici che si affacciano numerosi, non senza destare qualche preoccupazione per i loro effetti collaterali (oltre che per i loro costi).

Altre tematiche che vengono alla ribalta della nostra specialità: l'esposizione a nanoparticelle, le mutazioni climatiche, la biodiversità. La caccia a nuovi biomarkers dell'allergia e dell'asma: dopo la filaggrina, dopo varie citochine, stiamo arrivando alla periostina? E forse avremo dei biomarkers di efficacia della immunoterapia specifica per inalanti, o dei profili di risposta alla OIT? O di potenziale severità della reazione anafilattica?

E poi nel congresso di Milano il gusto del pro-con, così caro al genio polemico italiano, produce interessanti dibattiti. Qualche esempio: "CRD: paralisi da eccesso di analisi?" "Estrattivi o molecolari in diagnostica allergologica?" "Il tuo paziente è allergico ad alimenti: deve evitare i prodotti che 'possono contenere' ..."? "Il tuo paziente è allergico alla nocciola: deve evitare tutti i frutti a guscio"?

Accanto a questi, un pro-con che interesserà tutti i pediatri: la pratica dell'allattamento al seno esclusivo per 6 mesi è utile per la prevenzione delle allergie? Non tutti sono d'accordo. Ma si sa, per non essere d'accordo noi pediatri siamo maestri ...

Alessandro Fiocchi
redazioneriap@gmail.com

Le riniti sovrapposte: ovvero non solo rinite allergica. Ruolo fondamentale della citologia nasale

Matteo Gelardi, Massimo Landi*



Parole chiave: citologia nasale, riniti sovrapposte, Nares, Naresma, Narma

Abstract

La citologia nasale è l'unica metodica che consente la diagnosi differenziale nelle cosiddette riniti sovrapposte in cui sono presenti più patologie nasali: rinite allergica (RA) e NARES o RA e NARESMA o RA e NARMA oppure rinosinusite con sottostante flogosi allergica minima persistente.

In un numero precedente della rivista ¹ abbiamo preso in considerazione l'importanza del ruolo della citologia nasale nella diagnosi differenziale delle riniti vasomotorie in pediatria.

Vale la pena ricordare come il termine "vasomotorio" significhi semplicemente "naso ribelle" e che pertanto al suo interno si collochino sia le riniti allergiche che quelle non allergiche, meglio definite come riniti cellulari, in base al tipo di cellula presente (Nares, Naresma, Narma, Narne) ²⁻⁴.

In questo articolo prenderemo in considerazione il concetto di "sovrapposizione" di più patologie nasali. In quest'ottica ci faremo aiutare da alcuni casi clinici: Alberto, di anni 11, allergico monosensibile alla betulla.

Sintomatologia prevalente nel periodo febbraio/marzo (vive al nord) ma con esacerbazioni caratterizzate da starnutazioni e rinorrea in periodi al di fuori della naturale presenza dell'allergene.

Viene eseguito citologico nasale nel mese di novembre che evidenzia la presenza di mastociti (Fig. 1) confermando una diagnosi di Narma sovrapposta alla rinite allergica.

La presenza dei mastociti correla inoltre con la sintomatologia caratterizzata prevalentemente da rinorrea e da starnutazione.

Lena, di anni 13, allergica monosensibile agli acari, presenta una sintomatologia rinitica ricorrente e dispnea da sforzo.

Il citologico nasale con notevole presenza di mastociti ed eosinofili depone per una Naresma sovrapposta alla sensibilizzazione agli acari. (Figg. 2, 3).

Gabriele, di anni 8, cutipositivo per graminacee, asenzio ed ambrosia con sintomatologia persistente e peggioramento nei mesi primaverili ed estivi, presenta nel mese di gennaio un citologico compatibile con Nares (Fig. 4).

Antonio, di anni 13, presenta episodi febbrili ricorren-

UOS di Rinologia, Azienda Ospedaliera Policlinico Bari; * Pediatria di Gruppo, Asl TO1, Torino

gelardim@inwind.it, landi@alma.it

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

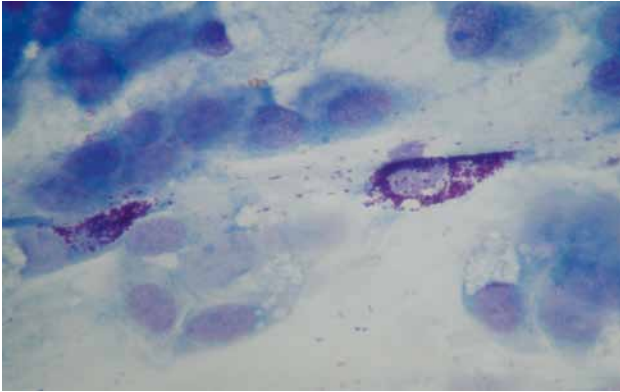


Fig. 1. Mastociti in degranulazione (Narma).

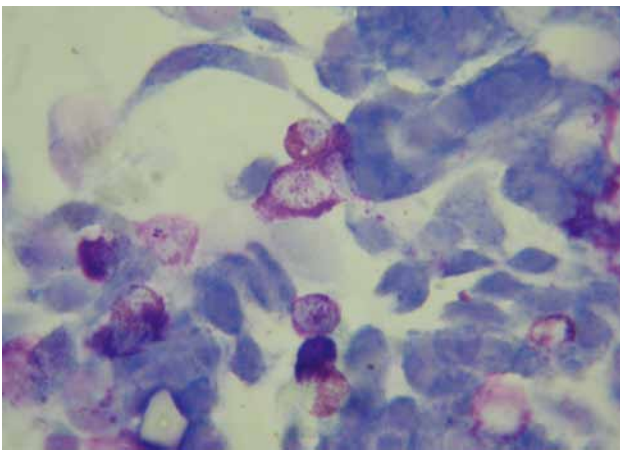


Fig. 2. Mastociti ed eosinofili (Naresma).

ti, particolarmente durante i mesi invernali, con post nasal drip e rinorea anteriore muco-purulenta confermato in fibroscopia nasale.

La citologia nasale conferma il quadro di rinosinusite ma evidenzia una flogosi minima persistente correlata con una cutipositività agli acari successivamente dimostrata (Figg. 5, 6).

Discussione

Nella pratica clinica ambulatoriale di un centro rino-allergologico, alcune forme di rinopatie, quali, ad esempio, le riniti "sovrapposte", oltre ad essere particolarmente ricorrenti, (13% da casistica personale) impegnano l'allergologo, l'otorinolaringoiatra e il pediatra in una diagnostica clinico-strumentale piuttosto articolata e complessa. Infatti, soltanto una attenta e alquanto allargata utilizzazione delle diagnostiche

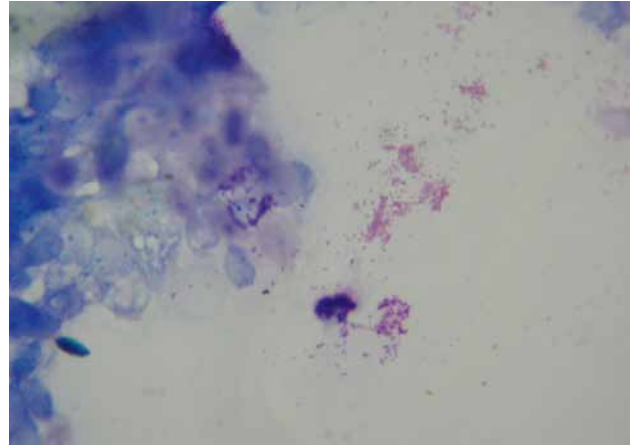


Fig. 3. Mastociti ed eosinofili in degranulazione (Naresma).

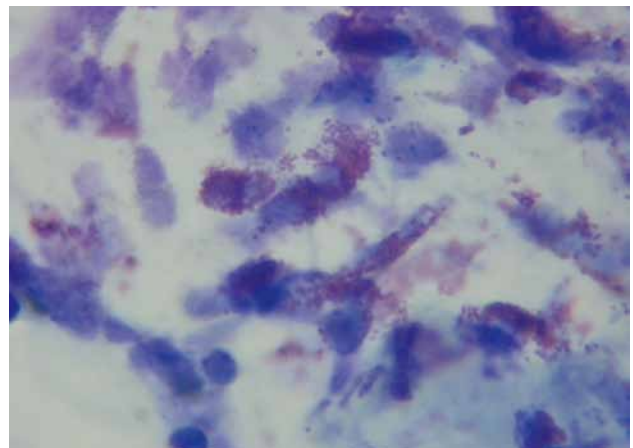


Fig. 4. Eosinofili in degranulazione (Nares).

oggi a disposizione del rinologo, potrà consentire di individuare e meglio trattare patologie nasali, anche le più complesse.

Per una più accurata diagnosi, il paziente rinopatico deve poter seguire un preciso percorso diagnostico rino-allergologico (Fig. 7), la cui cronologia deve essere ben articolata e comprendere, oltre ad una attenta ed approfondita anamnesi, almeno quattro livelli di indagine: a) indagine "rinoscopica" (mediante rinoscopia anteriore ed endoscopia nasale); indagine "microscopica" (mediante citologia nasale); indagine "allergologica" (mediante skin prick tests) e indagine "funzionale" (mediante rinomanometria anteriore attiva di base e dopo decongestione). È possibile eseguire quest'ultima indagine anche in piccoli pazienti "collaboranti" (> 5 anni), riservando il test di decon-

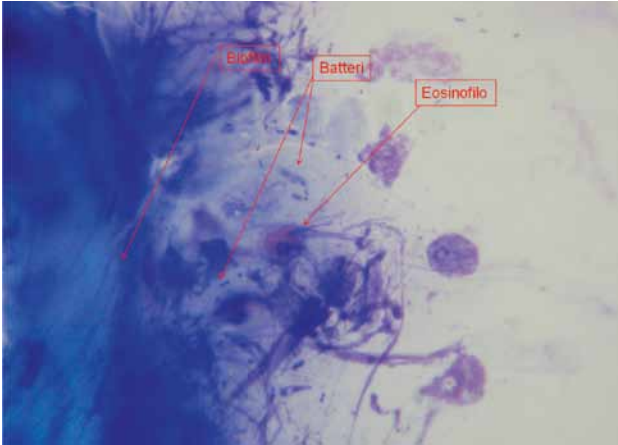


Fig. 5. Rinosinusite e flogosi allergica minima persistente.

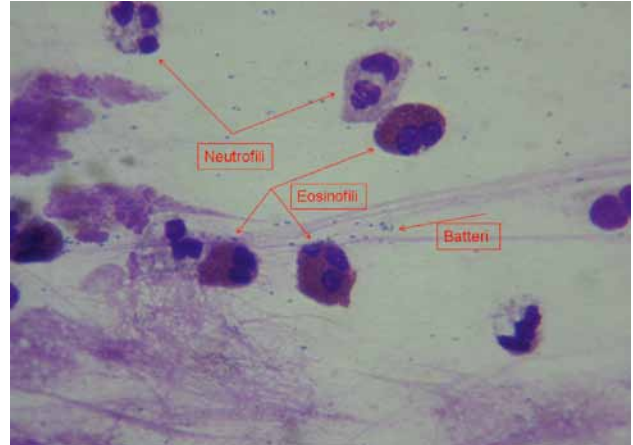


Fig. 6. Rinosinusite e flogosi allergica minima persistente.

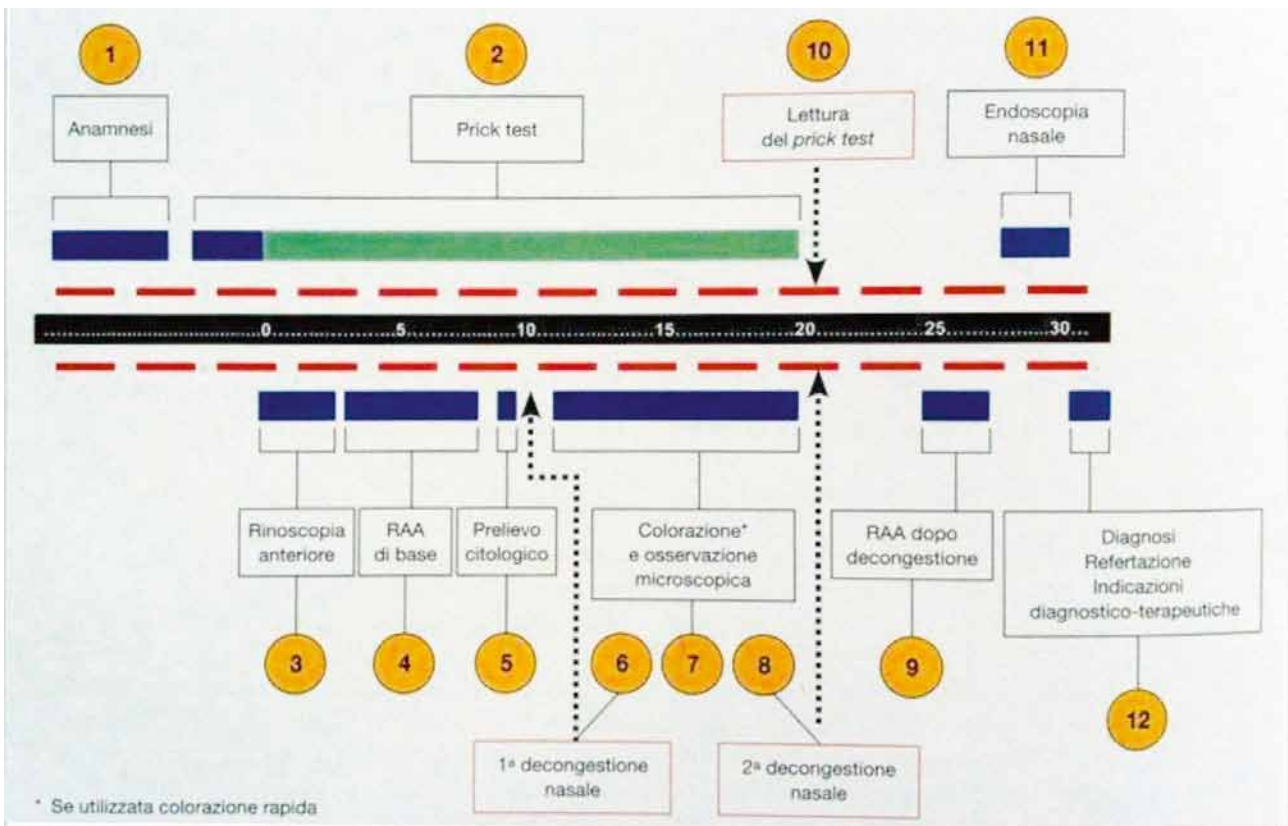


Fig. 7. Percorso diagnostico.

gestione soltanto ai pazienti con età superiore ai 12 anni. Ulteriori valutazioni diagnostiche (RAST, Olfattometria, Trasporto muco-ciliare, Test di provocazione nasale specifico, Rinometria acustica, TC, RM, Studio della B2 transferrina, ecc.) potranno essere richieste qualora necessarie.

Rimanendo nell'ambito della diagnostica rinoallergologica, siamo sempre più convinti che le riniti "sovrapposte" debbano essere sempre diagnosticate, in quanto presentano un'evoluzione clinica diversa dalle RA "pure". Anche per evitare erronee stime epidemiologiche, (quali, ad esempio, addebitare alla RA

Tab. I. Quando sospettare più riniti “sovrapposte” (per esempio rinite allergica associata a NARESMA, NARES, NARMA).

Criteri clinici
<ul style="list-style-type: none">• Sintomatologia rinitica “vasomotoria” cronica (ostruzione nasale, rinorrea, starnutazione a salve) presente anche fuori dal periodo pollinico, in paziente con skin prick test e/o RAST positivi• Esaltata reattività nasale di tipo “vasomotorio” a stimoli aspecifici (sbalzi di temperatura, stimoli luminosi, profumi intensi, fumo di sigaretta, esposizione al cloro (nuoto) ecc.• Alterazioni del gusto e dell’olfatto (sospettare iniziale poliposi nasale)• Anamnesi familiare positiva per poliposi nasale, NARES, NARMA, NARESMA, asma, sensibilità all’acido acetilsalicilico, ipanosmia, rinite vasomotoria etichettata “aspecifica”, pregressi interventi chirurgici di decongestione dei turbinati con scarsi risultati nel medio-lungo termine• Utilizzo ricorrente di decongestionanti nasali• Scarso o assente beneficio clinico-sintomatologico dopo decongestione chirurgica dei turbinati• Scarso o assente beneficio clinico-sintomatologico dopo ciclo di immunoterapia specifica (ITS)
Criteri citologici
<ul style="list-style-type: none">• Per le forme a sintomatologia “persistente” il sospetto di sovrapposizione va posto in tutti i pazienti con rinocitogramma caratterizzato da una tipologia cellulare diversa dalla “flogosi minima persistente” (cioè quella caratterizzata da numerosi neutrofili, alcuni linfociti e rari eosinofili, con rari segni di degranulazione), ove è presente una eosinofilia > 20% e /o una mastocitosi > 10%• Per le forme a sintomatologia “intermittente” il sospetto di sovrapposizione va posto in tutti i pazienti con rinocitogramma positivo (eosinofilia > 20% e/o mastocitosi > 10%) fuori del periodo pollinico corrispondente all’allergene/i accertato/i ai test allergologici (skin prick test e/o RAST)• Solitamente il mese di novembre è quello maggiormente utilizzato in rinocitologia per “smascherare” le rinopatie sovrapposte, essendo questo mese caratterizzato dall’assenza della maggior parte dei pollini aerodispersi. La presenza di cellule immunoflogistiche (eosinofili e/o mastociti) associata a sintomatologia rinitica confermerà la sovrapposizione

un aumento dell’incidenza della malattia asmatica, o co-morbilità quali rinosinusiti, patologie otologiche, disturbi del sonno, poliposi nasale), fallimenti terapeutici (vedi ad esempio la mancata o ridotta risposta terapeutica dell’immunoterapia specifica (ITS)), oltre a prevenire le complicanze (asma, poliposi nasale ecc). A tal proposito occorre evidenziare l’importante ruolo svolto dalla citologia nasale, quale unica indagine di laboratorio in grado di diagnosticare le RNA “cellulari”, di “smascherare” le riniti “sovrapposte” (Tab. I), di confermare le riniti IgE mediate e di monitorare il trattamento terapeutico⁵. Pertanto, è auspicabile che tale diagnostica, a nostro avviso di grande utilità, ma ancora poco utilizzata e valorizzata, possa entrare in maniera più sistematica nell’iter diagnostico delle rinopatie.

Conclusioni

La diagnostica rinoallergologica è una procedura articolata e complessa. L’anamnesi del paziente deve essere quanto più approfondita. Le diagnostiche strumentali hanno un ruolo determinante per consentire

una più precisa diagnosi clinica, in particolar modo delle riniti vasomotorie non allergiche “cellulari” e delle riniti “sovrapposte”, patologie non sempre diagnosticate e per molti ancora sconosciute.

Bibliografia

- 1 Gelardi M, Landi M. *La citologia nasale nell’approccio diagnostico terapeutico delle riniti vasomotorie in età pediatrica*. RIAP 2011;25(05):28-34.
- 2 Jacobs RL, Freedman PM, Boswell RN. *Non allergic rhinitis with eosinophilia (nares syndrome): clinical and immunological presentation*. JACI 1081;67:253-7.
- 3 Gelardi M, Maselli del Giudice A, Fiorella ML, et al. *Non allergic rhinitis with eosinophils and mast cells (NARESMA) constitutes a new severe nasal disorder*. Int Journal Immunopathol Pharmacol 2008;23:325-31.
- 4 Connel JT. *Nasal mastocytosis*. J Allergy 1969;43:182-9.
- 5 Gelardi M, Marseglia GL, Licari A, et al. *Nasal cytology in children: recent advances*. Ital J Pediatr 2012;38:51.

L'esposizione fetale a eventi stressanti per la madre aumenta il rischio di asma e malattie atopiche nell'infanzia

Roberto de Marco¹, Giancarlo Pesce¹, Paolo Girardi¹, Pierpaolo Marchetti¹, Marta Rava², Paolo Ricci³ & Alessandro Marcon¹

¹ Unità di Epidemiologia e Statistica Medica, Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Università di Verona; ² Epidemiologia Respiratoria e Ambientale, Centro di Studio e Ricerca sulla Sanità Pubblica (CESP), Milano; ³ Osservatorio Epidemiologico, Azienda Sanitaria Locale di Mantova



Parole chiave

Asma; atopia; epidemiologia; gravidanza; stress

Abstract

Background: La storia naturale dell'asma e delle malattie atopiche comincia *in utero*. Mancano studi che indagano l'influenza dell'esposizione fetale a eventi stressanti durante la gravidanza (SLEP) sulla comparsa di asma e di malattie atopiche. **Obiettivo:** Esaminare se i bambini di madri che hanno sperimentato SLEP presentano un rischio maggiore di asma, eczema atopico e rinite allergica. **Metodi:** L'associazione tra SLEP della madre (almeno un evento tra divorzio, lutto o perdita del lavoro) e la comparsa di asma e di malattie atopiche nell'infanzia è stata studiata in una popolazione (n = 3854) di bambini di età 3-14 anni che vivono nell'Italia del Nord. I genitori hanno compilato un questionario standardizzato sulla salute dei figli e sugli eventi accaduti alle madri durante la gravidanza. **Risultati:** 333 (9%) madri hanno sperimentato SLEP. I figli di queste madri hanno nel corso della vita una prevalenza significativamente più alta di wheezing (31,6% vs. 23,1%), asma (8,9% vs. 5,6%), rinite allergica (10,9% vs. 7,3%) e eczema atopico (29,7% vs. 21,1%) rispetto ai bambini di madri che non hanno sperimentato SLEP. Dopo aggiustamento per potenziali confondenti, l'esposizione fetale a SLEP è risultata associata positivamente a wheezing (OR: 1,41, 95% CI: 1,03-1,94), asma (OR: 1,71, 95% CI: 1,02-2,89), rinite allergica (OR: 1,75, 95% CI: 1,08-2,84) e eczema atopico (OR: 1,53, 95% CI: 1,11-2,10). **Conclusioni:** I bambini di madri che hanno sperimentato SLEP hanno un rischio moderatamente più alto di avere wheezing, asma, eczema e rinite allergica durante la loro infanzia. Lo stress materno durante la gravidanza potrebbe incrementare l'espressione di asma e di fenotipi allergici nei bambini.

L'asma e le malattie atopiche come la rinite allergica e l'eczema sono condizioni croniche comuni la cui prevalenza è ancora in aumento in molti paesi, e sono una significativa causa di morbilità in tutto il mondo (1, 2). Il loro sviluppo ed espressione sono influenzati dall'interazione di diversi fattori genetici, biologici e ambientali, molti dei quali esercitano la loro azione nelle prime fasi della vita o addirittura durante la vita fetale (3).

Negli ultimi 10 anni diversi studi condotti sia su adulti che su bambini hanno mostrato che l'esperienza di eventi stressanti è associata a un aumento del rischio di svilup-

pare l'asma e le malattie atopiche (4-6). Lo stress psicosociale potrebbe influenzare l'esordio di queste malattie attraverso processi multidimensionali endocrini, neurali, immunologici e comportamentali (7). È anche stato suggerito che la presenza di stress materno durante la gravidanza può favorire lo sviluppo di asma e malattie atopiche nei figli (8). Tuttavia, si sa poco sulla relazione tra esposizione gestazionale e il susseguente verificarsi di asma e malattie atopiche.

L'obiettivo di questo studio è quello di stabilire se l'esperienza di eventi stressanti in gravidanza (SLEP) (lutti, di-

vorzi o separazioni, perdita del proprio lavoro o di quello del marito) è associata nei figli a un aumentato rischio di asma e altre malattie atopiche.

Metodi

Disegno dello studio e partecipanti

L'associazione tra SLEP e sintomi respiratori nei figli è stata indagata usando i dati raccolti nello studio di Viadana. I dettagli di questo progetto sono descritti altrove (9, 10). In breve, lo studio di Viadana era uno studio trasversale che aveva l'obiettivo di studiare l'associazione tra l'inquinamento industriale e la salute dei bambini di 3-14 anni del distretto di Viadana (Mantova), una delle più grandi zone industriali italiane dove si lavora il legno (9). La survey è stata condotta a Dicembre 2006 e ha coinvolto tutti i bambini presenti nei registri scolastici dell'anno scolastico 2006/2007. Ai genitori di tutti i bambini eligibili è stato chiesto di compilare un questionario dettagliato sulla salute dei figli e sui potenziali fattori di rischio. Sono state raccolte informazioni complete da 3854 bambini su 3907 eligibili (tasso di risposta 98,6%). Il comitato etico locale ha approvato il protocollo dello studio.

Il questionario

Il questionario, che richiedeva circa 25 minuti per il suo completamento, riguardava la presenza di sintomi respiratori e allergici nei bambini e il verificarsi di eventi specifici durante la gravidanza e alla nascita. La maggior parte delle domande era presa dai questionari standardizzati dell'*International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), dello *European Community Respiratory Health Survey* (ECHRS) e dell'*Italian Study on Respiratory Disorders in Childhood and the Environment* (SIDRIA) (validati in survey internazionali precedenti) (9). Attraverso il questionario sono state raccolte informazioni sui fattori di rischio sospettati o conosciuti e sui potenziali confondenti. Versioni tradotte in francese e in inglese del questionario erano disponibili per i genitori che non parlavano italiano (le tre versioni sono disponibili alla pagina <http://biometria.univr.it/viadanastudy>).

Definizioni di asma e di malattia allergica

A un bambino veniva attribuito wheezing, asma, rinite allergica e eczema atopico in caso di risposta affermativa alle seguenti domande:

- Il suo bambino ha mai avuto fischio o sibilo al petto in qualsiasi momento nel passato?
- 'Il suo bambino ha mai avuto l'asma?'
- 'Il suo bambino ha mai avuto allergie nasali (compresa la febbre da fieno)?'
- 'Il suo bambino ha mai avuto un rash pruriginoso su uno o più punti della pelle, che andava e veniva per almeno 6 mesi, in qualsiasi momento nel passato?'

Eventi stressanti durante la gravidanza e caratteristiche prenatali e alla nascita

Il verificarsi di SLEP era accertato attraverso la seguente domanda: 'Durante la gravidanza, la madre ha sperimentato una qualsiasi situazione di perdita o di disagio (un lutto, la perdita del proprio lavoro o di quello del marito, una separazione o un divorzio)?'

Il questionario ha raccolto informazioni riguardanti anche le caratteristiche prenatali e alla nascita. Le caratteristiche prenatali includevano l'uso di medicinali durante la gravidanza (medicinali per l'asma, cortisone (orale o inalato), paracetamolo e antibiotici) e le seguenti complicazioni in gravidanza: (i) ipertensione tale da dover assumere farmaci, (ii) pre-eclampsia, (iii) febbre causata da infezioni, (iv) infezioni ginecologiche per le quali la madre ha dovuto assumere medicine e (v) minaccia di aborto spontaneo o di nascita prematura.

Le caratteristiche alla nascita rilevate attraverso il questionario erano le seguenti: età della madre alla nascita del figlio (età < 22; 22-35; > 35), peso del neonato (basso: < 2,5 kg; normale: 2,5-4,2 kg; alto: > 4,2 kg), età gestazionale (pre-termine: >3 settimane prima del termine; post-termine: > 2 settimane dopo il termine; altrimenti regolare) e tipo di parto (naturale o cesareo). Infine abbiamo raccolto informazioni sulla durata dell'allattamento al seno (< 1 mese; = 1 mese).

Altri potenziali confondenti

Potenziali confondenti per le malattie respiratorie incluse nelle analisi erano il sesso, l'età del bambino, la nazionalità (straniera se entrambi i genitori erano nati all'estero, italiana altrimenti), livelli di traffico (alti se automobili o camion passavano costantemente o frequentemente vicino alla propria abitazione; bassi altrimenti), se i genitori fumavano (uno o entrambi i genitori fumatori al momento dell'intervista), asma dei genitori (uno o entrambi i genitori avevano l'asma), livello educativo dei genitori (nessuna scuola/scuola primaria, scuola secondaria o università) come indicatore di stato socioeconomico, chi aveva compilato il questionario (solo la madre, entrambi

i genitori, il padre o altri). Dal momento che il distretto di Viadana è caratterizzato dall'inquinamento prodotto dalle fabbriche di truciolo, è stata usata una variabile relativa a tre livelli di prossimità alle fonti industriali (basso, intermedio e alto), come descritto in precedenza (9, 10). Inoltre, come potenziali confondenti per malattie atopiche, abbiamo considerato la presenza di un gatto o un cane in casa e la condivisione della camera da letto nel primo anno di vita del bambino con un altro fratello. Sono state raccolte informazioni anche sull'esposizione ad animali da cortile, sulla presenza di macchie umide e di muffa nella stanza da letto del bambino nel primo anno di vita.

Analisi statistica

I dati sono espressi come medie (e deviazioni standard) o percentuali. Il confronto delle variabili tra i diversi strati è stato realizzato attraverso il test del chi quadrato e attraverso il test Wilcoxon ranksum a seconda del tipo di distribuzione di ciascuna variabile considerata.

Per valutare l'associazione tra SLEP, outcomes relativi allo stato di salute, fattori prenatali e perinatali, sono stati sviluppati 3 modelli di regressione logistica usando un forward approach che aggiustava per uno specifico gruppo di confondenti: un primo modello era realizzato aggiustando solo per età e sesso, un secondo modello veniva

Tabella 1. Caratteristiche principali dei bambini in studio e loro distribuzione secondo il verificarsi (SLEP+) o il non verificarsi (SLEP-) di SLEP della madre.

	Complessivamente n = 3758	SLEP- n = 3421	SLEP+ n = 337	p-value
Età (anni, media)	8,5 ± 3,2	8,6 ± 3,2	8,2 ± 3,3	0,020
Sesso (femmine, %)	46,5	46,7	44,2	0,371
Età della madre al momento del parto (%)				
Sotto i 22 anni	78,0	78,2	75,8	0,579
22-35 anni	12,0	11,9	13,2	
Sopra i 35 anni	10,0	9,9	11,1	
Alto livello di traffico vicino casa (alto, %)	58,5	58,2	60,9	0,348
Area residenziale (%)				
Campagna	51,3	51,6	48,6	0,426
Area residenziale urbana	42,9	42,6	46,2	
Area industriale	5,8	5,9	5,1	
Esposizione all' inquinamento industriale (%)				
Bassa	35,8	35,7	36,3	0,802
Intermedia	25,5	25,7	24,0	
Alta	38,7	38,6	39,6	
Livello dell'educazione dei genitori (%)				
Nessuna scuola/scuola primaria	35,4	35,7	31,6	0,141
Scuola secondaria	50,7	51,3	50,6	
Università	14,0	13,7	17,0	
Fumo dei genitori(%)	41,9	41,0	51,1	< 0,001
Asma dei genitori (%)	10,9	10,8	11,8	0,614
Mai avuto un gatto in casa (%)	23,1	22,2	32,1	< 0,001
Mai avuto un cane in casa (%)	23,9	23,6	26,8	0,239
Muffa nella stanza del bambino nel suo primo anno di vita (%)	16,5	16,1	21,0	0,027
Esposizione ad animali da cortile nel primo anno di vita (%)	12,5	12,1	15,7	0,056
Condivisione della stanza con un altro fratello nel primo anno di vita (%)	26,0	25,6	30,3	0,060

I p-values sono riferiti alla distribuzione di ogni variabile attraverso la stratificazione di SLEP
SLEP, stressful life events during pregnancy.

stimato aggiungendo potenziali fattori confondenti conosciuti e il terzo e più completo modello di regressione era realizzato includendo condizioni della gravidanza e perinatali. I soggetti con dati mancanti riguardanti le variabili incluse in uno specifico modello di regressione sono stati esclusi dalle analisi. Le misure di associazione utilizzate nell'analisi sono stati odds ratio (OR) e intervalli di confidenza al 95% (CI). I valori di p per la significatività dei test e per i parametri del modello sono stati fissati al 5%. Le analisi statistiche sono state eseguite con STATA 12.0 (Stata Corp. College Station, TX, USA).

Risultati

I bambini studiati avevano in media 8.5 anni e il 46,5% erano femmine. Un totale di 337 delle loro madri (9.0%) aveva sperimentato SLEP (Tabella 1). I bambini esposti a SLEP materna erano leggermente più piccoli ed erano più frequentemente esposti al fumo dei genitori e alla presenza di muffe nelle loro camere da letto rispetto ai bambini le cui madri non avevano sperimentato SLEP. Il verificarsi di eventi stressanti in gravidanza era anche significativamente associato a più alte possibilità di avere un gatto. Le madri che avevano sperimentato SLEP presentavano un rischio maggiore (Tabella 2) di ipertensione ($p = 0,040$), pre-eclampsia ($p = 0,007$), nascita prematura o aborto ($p < 0,001$), febbre indotta da infezioni ($p < 0,001$) e infezioni genitali ($p = 0,007$) durante la gravidanza. La presenza di SLEP era anche significativamente associata all'uso di paracetamolo in gravidanza ($p = 0,015$), ma non all'uso di cortisone, di antiasmatici o di antibiotici. I bambini nati

da madri con SLEP (Tabella 3) avevano un rischio non statisticamente aumentato parto cesareo o pre-termine. Inoltre i bambini esposti a SLEP materno erano allattati al seno per un tempo significativamente più breve dei bambini nati da madri senza SLEP ($p = 0,007$). Nei bambini, la prevalenza di wheezing, asma, rinite allergica e eczema atopico era rispettivamente il 23,8% (95% CI: 22,5–25,3), il 5,9% (95% CI: 5,1–6,7), il 7,6% (95% CI: 6,7–8,5) e il 21,9% (95% CI: 20,6–23,3). La prevalenza delle quattro condizioni era significativamente più elevata nei figli di madri che avevano sperimentato SLEP (Fig. 1). Dopo aggiustamento per potenziali confondenti, i bambini nati da madri con SLEP presentavano un rischio più elevato di comparsa di wheezing (OR: 1,41, 95% CI: 1,03–1,94), di asma (OR: 1,71, 95% CI: 1,02–2,89), di rinite allergica (OR: 1,75, 95% CI: 1,08–2,84) e di eczema atopico (OR: 1,53, 95% CI: 1,11–2,10) confrontati al gruppo di riferimento (Tabella 4). Non vi era alcuna interazione statisticamente significativa tra le complicazioni alla nascita (almeno una tra ipertensione, pre-eclampsia, aborto, infezioni), SLEP e asma o malattie atopiche.

Discussione

L'esposizione fetale a SLEP della madre aumenta il rischio di malattie atopiche nei bambini

Parecchi studi epidemiologici hanno mostrato che le origini dell'asma e delle malattie atopiche possono essere fatte risalire a eventi che si presentano molto presto nella vita (11). La fase fetale è uno dei periodi più critici dello

Tabella 2. Percentuale di eventi materni avversi nelle donne che hanno riportato (SLEP+) e che non hanno riportato (SLEP-) eventi stressanti durante la gravidanza e odds ratio (OR) per l'associazione (con IC 95%) tra SLEP e eventi durante la gravidanza.

	SLEP-	SLEP+	OR	95% CI
Eventi materni avversi durante la gravidanza (%)				
Iperensione	4,4	6,9	1,62	1,02–2,57
Pre-eclampsia	4,3	7,7	1,84	1,17–2,89
Rischio di nascita prematura o di aborto	15,7	30,3	2,34	1,81–3,03
Febbre causata da infezione	3,2	6,9	2,22	1,38–3,58
Infezioni ginecologiche	5,6	9,4	1,73	1,15–2,59
Uso di medicine (%)				
Paracetamolo	28,5	35,0	1,34	1,05–1,71
Anti-asmatici	1,5	0,6	0,41	0,09–1,68
Cortisone	2,4	3,4	1,44	0,76–2,75
Antibiotici	5,9	6,7	1,15	0,72–1,81

SLEP, stressful life events during pregnancy

Tabella 3. Distribuzione di peso alla nascita, termine alla nascita, tipo di parto e durata dell'allattamento al seno di bambini nati da madri che hanno riportato (SLEP+) e che non hanno riportato (SLEP-) eventi stressanti durante la gravidanza e odds ratio (OR) per l'associazione (con IC 95%) tra SLEP e caratteristiche perinatali.

	SLEP- (%)	SLEP+ (%)	OR	95% CI
Peso alla nascita				
< 2500 g	7,4	7,6	1,04	0,68–1,60
2500–4200 g	89,2	89,3	1	–
> 4200 g	3,4	3,0	0,88	0,46–1,71
Termine alla nascita				
Pre-termine	9,1	12,0	1,37	0,95–1,96
Regolare	84,3	82,0	1	–
Post-termine	6,7	6,0	0,93	0,57–1,51
Tipo di parto				
Naturale	70,1	65,4	1	–
Cesareo	29,9	34,6	1,23	0,97–1,56
Allattamento al seno				
< 1 mese	30,0	37,2	1	–
> 1 mese	70,0	62,8	0,73	0,57–0,92

sviluppo, durante il quale le esposizioni materne possono influenzare le espressioni genetiche e possono dar luogo a diverse malattie croniche, inclusi asma e allergie (8, 12). Questo studio è uno dei primi report sull'associazione tra esposizione fetale a SLEP della madre e il verificarsi di asma e malattie atopiche durante l'infanzia. I nostri risultati mostrano che i bambini di madri che durante la gravidanza hanno fatto l'esperienza di un divorzio, hanno subito la perdita del lavoro o un lutto presentano un rischio di comparsa di wheezing, asma, rinite allergica e eczema

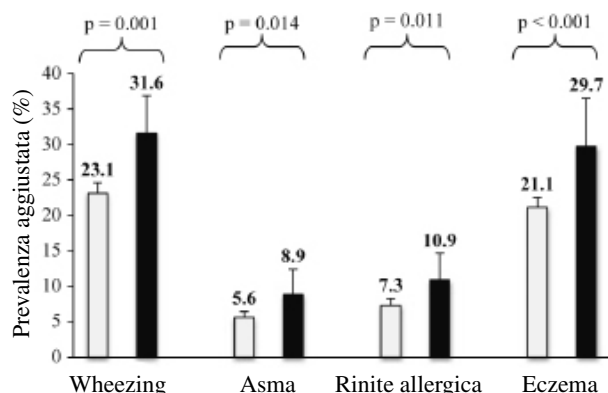


Fig. 1. Prevalenza* (con IC al 95%) di wheezing, asma, rinite allergica e eczema in bambini nati da madri che hanno sperimentato (colonne nere) e che non hanno sperimentato (colonne bianche) SLEP, *aggiustata per sesso e età.

durante l'infanzia 1.41–1.75 volte più alto dei bambini di madri che in gravidanza non hanno sperimentato alcuno stress. Questo rischio non era spiegato né dalle caratteristiche sociodemografiche né da fattori di rischio conosciuti dei bambini e delle loro famiglie (per esempio asma dei genitori, fumo, inquinamento industriale, esposizione ad allergeni comuni e endotossine); non era spiegato nemmeno da complicazioni o dall'uso di farmaci in gravidanza, o dalle caratteristiche dei bambini alla nascita (per esempio da peso, durata della gravidanza ed allattamento al seno). Di fatto le stime dell'associazione tra SLEP della madre e asma/malattie atopiche nei bambini non vengono influenzate da tutti i precedenti potenziali confondenti.

Scarsi sono gli studi che esaminano l'influenza dello stress sulle malattie atopiche durante il periodo prenatale. Un recente studio riporta un'associazione significativa tra l'esposizione materna a un lutto durante il secondo trimestre gestazionale e lo sviluppo di asma in bambini di 1-4 anni di età (13). Un'altra survey mostra che l'esposizione gestazionale a stress psicologico e fisico della madre è associata a un rischio 1.5 volte più alto di eczema durante l'infanzia (14). Altri studi hanno dimostrato che lo stress di chi si prende cura dei bambini aumenta di 1,6 volte il rischio di wheezing nell'infanzia (15), mentre lo stress del bambino aumenta di 2,9 volte il rischio di asma (4). Negli adulti, l'incidenza di asma viene aumentata di 1.6–2.2 volte dallo stress (6, 7).

Complessivamente le nostre stime quantitative dell'associazione tra esposizione prenatale a SLEP e asma/malat-

Tabella 4. Odds ratio (OR, con IC al 95%) per l'associazione tra malattie respiratorie e allergiche nei bambini (wheezing, asma, rinite allergica e eczema) e eventi stressanti durante la gravidanza (SLEP).

	OR- aggiustato per sesso e età	OR- aggiustato anche per fattori di esposizione e socioeconomici*	OR- aggiustato anche per condizioni della gravidanza e della nascita**
Wheezing	1,53 (1,20–1,96)	1,46 (1,07–1,99)	1,41 (1,03–1,94)
Asma	1,62 (1,08–2,42)	1,70 (1,03–2,80)	1,71 (1,02–2,89)
Rinite allergica	1,53 (1,07–2,19)	1,78 (1,12–2,83)	1,75 (1,08–2,84)
Eczema	1,70 (1,32–2,17)	1,53 (1,13–2,09)	1,53 (1,11–2,10)

* Aggiustato per: sesso, età, cittadinanza (entrambi i genitori non italiani), educazione dei genitori, fumo dei genitori, asma dei genitori, persona che ha compilato il questionario, area residenziale, livello di traffico vicino casa, esposizione a inquinamento industriale, esposizioni a muffe, ad animali da cortile, condivisione della stanza da letto con fratelli più grandi, presenza di un gatto in casa, presenza di un cane in casa.

** Aggiustato per tutti i fattori precedenti più: condizioni della gravidanza (ipertensione, pre-eclampsia, rischio di aborto o di parto prematuro, febbre causata da infezione, infezione ginecologica, uso di paracetamolo), condizioni della nascita (età della madre al momento del parto, peso alla nascita, nascita pre-termine, parto cesareo) e allattamento.

tie atopiche sono in linea con quelle ottenute da studi che valutano l'effetto dell'esposizione a eventi fonti di stress in bambini o in adulti. Inoltre evidenziano che l'esposizione fetale a SLEP aumenta la suscettibilità di un bambino all'intero spettro di malattie atopiche. Dal momento che l'eczema, la rinite allergica e l'asma sono malattie infiammatorie in buona parte dovute a una risposta inappropriata del sistema immunitario, i nostri risultati suggeriscono che lo stress prenatale può influenzare lo sviluppo dell'immunità fetale. Questa ipotesi sembra essere supportata dalle evidenze di studi condotti su animali (16) e da un recente studio di coorte che ha riscontrato che le donne che avevano sperimentato eventi stressanti durante la gravidanza avevano un livello aumentato di citochine nel cordone ombelicale, tale da poter rinforzare la polarizzazione del sistema immune del feto verso il fenotipo allergico (17). È probabile che l'attivazione del programming fetale sia stimolata da cambiamenti nei sistemi neuroendocrino e immune della madre (18). Sono necessari altri studi per chiarire il vero percorso attraverso il quale i cambiamenti indotti dallo stress nella fisiologia della madre hanno ripercussioni sul sistema immunitario del feto.

Lo stress materno è associato a un aumento di complicazioni in gravidanza e a una cessazione precoce dell'allattamento

In accordo con altri studi, abbiamo riscontrato che le donne gravide che hanno sperimentato eventi stressanti presentavano un rischio aumentato di complicazioni della gravidanza, come aborto, pre-eclampsia o ipertensione gestazionale e infezioni (19). Questi risultati evidenziano che l'esposizione a stress in questo periodo critico della vita della donna è associata ad eventi avversi che in-

fluenzano lo stato di salute sia della madre che del feto. In realtà, gli effetti dello stress materno prenatale sul feto sono mediati fisiologicamente da alterazioni dei sistemi materni. È stato mostrato che lo stress induce cambiamenti nell'asse ipofisi-ipotalamo-surrene (20), che può portare a ipertensione e a pre-eclampsia (21), e che può aumentare la suscettibilità alle infezioni (22). La mancanza di qualsiasi interazione statisticamente significativa tra complicazioni della gravidanza, il verificarsi di SLEP e lo sviluppo di asma e allergie nei bambini studiati sembra suggerire che lo stress provocato da un cambiamento dei sistemi immune e neuroendocrino della madre può essere un meccanismo comune che influenza indipendentemente il rischio di complicazioni durante la gravidanza e il programming fetale del fenotipo atopico. Diversi studi hanno mostrato che lo stress materno è associato a nascite pre-termine e a un basso peso alla nascita, anche se le associazioni riportate erano generalmente modeste (23). Nel nostro studio, la presenza di SLEP era debolmente associata con la nascita pre-termine, e non era legata al basso peso alla nascita. Questo risultato negativo può essere dovuto alla mancanza di potenza dello studio o più probabilmente al fatto che mamme di bambini con un basso peso alla nascita o nati pre-termine tendevano a segnalare di più il peso alla nascita del bambino (24). Nel nostro studio, il verificarsi di SLEP era anche associato a una interruzione precoce dell'allattamento al seno. I nostri risultati sono in linea con studi precedenti che hanno mostrato che eventi stressanti in gravidanza riducono l'intenzione della madre ad allattare al seno (25) e la durata dell'allattamento (26), probabilmente limitando il rilascio di ossitocina, che è coinvolto nella produzione e nel riflesso di emissione del latte (27).

Punti di forza e limiti

La forza di questo studio è che la survey è stata condotta su tutti i bambini della zona in età scolare (n = 3854) e i loro genitori attraverso questionari validati internazionalmente, ottenendo un tasso di risposta eccezionalmente alto (98,6%). Il principale limite dello studio è che sia l'esposizione materna a SLEP sia gli outcomes sono stati valutati retrospettivamente attraverso un questionario sottoposto ai genitori. Come conseguenza, un recall bias potrebbe aver condizionato i nostri risultati se le madri che hanno avuto gravidanze problematiche o bambini con problemi di salute hanno sovra-riportato il verificarsi di SLEP. Tuttavia gli eventi studiati (lutto, divorzio o perdita del lavoro) hanno un forte impatto sulle emozioni ed è probabile che siano ricordati più accuratamente di altri eventi (28). Inoltre, la concordanza tra le cartelle mediche e i fattori perinatali riportati dalle madri è stata soddisfacente (29). Quindi il recall bias potrebbe aver influenzato le nostre stime solo in piccola parte. L'uso di sintomi auto riportati dai genitori per identificare bambini con asma/malattie atopiche potrebbe essere considerata un'altra debolezza della survey. Cionondimeno, questo è il metodo usato comunemente nella ricerca epidemiologica sui bambini, e le domande da noi utilizzate si sono dimostrate molto affidabili e valide negli studi precedenti (30). Un altro limite è che la domanda utilizzata per valutare la presenza di SLEP non ha permesso di distinguere i tre eventi (lutto, divorzio e perdita del lavoro). In base a ciò, non siamo stati in grado di studiare separatamente i diversi

eventi fonti di stress o di fare una porzione dello stress totale sperimentato dalla madre per una misurazione più accurata dell'esposizione.

Conclusioni

I bambini di madri che hanno sperimentato eventi stressanti durante la gravidanza mostrano un rischio aumentato di avere wheezing, asma, eczema e rinite allergica nell'infanzia. Lo stress materno ha un ampio e sostanziale effetto sugli outcomes della gravidanza ed è associato all'espressione di asma e di fenotipi atopici nei bambini. Il nostro studio conferma la teoria secondo cui la storia naturale dell'asma e delle malattie atopiche comincia nell'utero e continua attraverso l'infanzia e l'adolescenza.

Ringraziamenti

Roberto de Marco ha concepito l'idea per questo studio e ha pianificato le analisi statistiche. Giancarlo Pesce ha realizzato l'analisi statistica. Tutti gli autori hanno collaborato alla preparazione degli strumenti e dei questionari dello studio, all'interpretazione dei risultati, alla scrittura e alla revisione del presente manoscritto.

Dichiarazione di conflitti di interesse
Nessuna.

Bibliografia

1. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006; 355: 2226–35.
2. de Marco R, Cappa V, Accordini S, et al. Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010. *Eur Respir J* 2012; 39: 883–92.
3. Sly PD. The early origins of asthma: who is really at risk? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011; 11: 24–8.
4. Sandberg S, Paton JY, Ahola S, et al. The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children. *Lancet* 2000; 356: 982.
5. Turyk ME, Hernandez E, Wright RJ, et al. Stressful life events and asthma in adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 255–63.
6. Loerbroks A, Apfelbacher CJ, Thayer JF, Debling D, Stürmer T. Neuroticism, extraversion, stressful life events and asthma: a cohort study of middle-aged adults. *Allergy* 2009; 64: 1444–50.
7. Lietzén R, Virtanen P, Kivimäki M, Sillanmäki L, Vahtera J, Koskenvuo M. Stressful life events and the onset of asthma. *Eur Respir J* 2011; 37: 1360–5.
8. Wright RJ. Perinatal stress and early life programming of lung structure and function. *Biol Psychol* 2010; 84: 46–56.
9. de Marco R, Marcon A, Rava M, et al. Proximity to chipboard industries increases the risk of respiratory and irritation symptoms in children: the Viadana study. *Sci Total Environ* 2010; 3: 511–7.
10. Rava M, Marcon A, Girardi P, et al. Proximity to wood factories and hospitalizations for respiratory diseases in children. *Sci Total Environ* 2011; 1: 410–1.
11. Martinez FD. The origins of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in early life. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 3: 272–7.
12. Prescott SL, Clifton V. Asthma and pregnancy: emerging evidence of epigenetic interactions in utero. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 417–26.
13. Fang F, Olgart Höglund C, Arck P, et al. Maternal bereavement and childhood asthma-analyses in two large samples of Swedish children. *PLoS ONE* 2011; 6:e27202.
14. Sausenthaler S, Rzehak P, Chen CM, et al. Stress-related maternal factors

- during pregnancy in relation to childhood eczema: results from the LISA Study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 481–7.
15. Wright RJ, Cohen S, Carey V, Weiss ST, Gold DR. Parental stress as a predictor of wheezing in infancy: a prospective birth-cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 3: 358–65.
 16. Wright RJ. Stress and childhood asthma risk: overlapping evidence from animal studies and epidemiologic research. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2008; 1: 29–36.
 17. Wright RJ, Visness CM, Calatroni A, et al. Prenatal maternal stress and cord blood innate and adaptive cytokine responses in an inner-city cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 1: 25–33.
 18. Dunkel Schetter C. Psychological science on pregnancy: stress processes, biopsychosocial models, and emerging research issues. *Annu Rev Psychol* 2011; 62: 531–58.
 19. Black KD. Stress, symptoms, self-monitoring confidence, well-being, and social support in the progression of preeclampsia/gestational hypertension. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2007; 36: 419–29.
 20. de Weerth C, Buitelaar JK. Physiological stress reactivity in human pregnancy – a review. *Neurosci Biobehav Rev* 2005; 29: 295–312.
 21. Vianna P, Bauer ME, Dornfeld D, Chies JA. Distress conditions during pregnancy may lead to pre-eclampsia by increasing cortisol levels and altering lymphocyte sensitivity to glucocorticoids. *Med Hypotheses* 2011;77: 188–91.
 22. Harville EW, Savitz DA, Dole N, Thorp JM Jr, Herring AH. Psychological and biological markers of stress and bacterial vaginosis in pregnant women. *BJOG* 2007; 114: 216–23.
 23. Littleton HL, Bye K, Buck K, Amacker A. Psychosocial stress during pregnancy and perinatal outcomes: a meta-analytic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2010; 31: 219–28.
 24. McClure CK, Bodnar LM, Ness R, Catov JM. Accuracy of maternal recall of gestational weight gain 4 to 12 years after delivery. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19: 1047–53.
 25. Insaf TZ, Fortner RT, Pekow P, Dole N, Markenson G, Chasan-Taber L. Prenatal stress, anxiety, and depressive symptoms as predictors of intention to breastfeed among Hispanic women. *J Womens Health* 2011; 20: 1183–92.
 26. Li J, Kendall GE, Henderson S, Downie J, Landsborough L, Oddy WH. Maternal psychosocial well-being in pregnancy and breastfeeding duration. *Acta Paediatr* 2008; 97: 221–5.
 27. Dewey KG. Maternal and fetal stress are associated with impaired lactogenesis in humans. *J Nutr* 2001; 131: 3012S–5S.
 28. Ferree NK, Cahill L. Post-event spontaneous intrusive recollections and strength of memory for emotional events in men and women. *Conscious Cogn* 2009; 18: 126–34.
 29. Troude P, L'He´lias LF, Raison-Boulley AM, et al. Perinatal factors reported by mothers: do they agree with medical records? *Eur J Epidemiol* 2008; 23: 557–64.
 30. Jenkins MA, Clarke JR, Carlin JB, et al. Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 609–16.

L'allergia alimentare: panoramica su una patologia sempre più diffusa e multiforme

Alessandro Fiocchi, Lamia Dahdah



Parole chiave: allergia alimentare, sintomi, desensibilizzazione orale

Abbreviations:

DRACMA: **D**iagnosis and **R**ationale for Action Against Cow's Milk Allergy

Allergia alimentare - generalità

L'allergia alimentare è definita come "una reazione avversa che si sviluppa per una risposta immune specifica e riproducibile all'esposizione ad un determinato alimento" ¹. Questa definizione dell'allergia alimentare include le risposte immuni IgE-mediate, non-IgE mediate o una combinazione di entrambe, ed è in linea con le recenti linee guida ^{2,4} e con dichiarazioni internazionali ⁵. Nella Tabella I sono riportate, sulla base della loro fisiopatologia, le condizioni allergiche indotte da alimenti con particolare enfasi sulle manifestazioni respiratorie.

Gli allergeni alimentari possono provocare reazioni per ingestione, contatto o inalazione. La cross-reattività si verifica quando un allergene alimentare presenta similarità strutturale o sequenziale con un'altro allergene alimentare o inalante. Sono stati riportati più di 170 alimenti come causa di reazioni IgE-mediate, ma una minoranza di questi provocano la maggior parte delle reazioni allergiche: arachide, frutta a guscio, uovo, latte, pesce, crostacei, grano e soia ¹.

I sintomi dell'allergia alimentare (Tab. II) ⁵ si possono manifestare da pochi minuti fino a ore in seguito all'assunzione dell'alimento scatenante e la loro severità varia da grado lieve fino a reazioni pericolose per la vita. Cofattori di reazioni allergiche severe includono la concomitante ingestione di altri alimenti, l'esercizio fisico e le comorbidità. L'anafilassi indotta da alimenti è la reazione allergica più severa ed è potenzialmente letale. Casi fatali sono descritti soprattutto per reazioni allergiche ad arachidi e frutta a guscio.

La storia naturale della risoluzione dell'allergia alimentare è variabile e alcuni pazienti acquisiscono la tolleranza. L'andamento temporale sembra influenzato da vari fattori, tra cui:

- l'età di comparsa: l'allergia alimentare che inizia in età adulta è spesso persistente;
- il tipo di alimento: l'allergia a latte, uovo, soia e grano è di più probabile risoluzione rispetto all'allergia a pesce, crostacei, frutta a guscio e arachidi;
- il livello di IgE: pazienti con elevati livelli di IgE specifiche sono a rischio di persistenza della patologia ⁶;

UOC Allergologia Pediatrica, Dipartimento di Medicina Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

lamia.dahdah@gmail.com

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

Tab. I. Condizioni allergiche alimentari associate a sintomi respiratori.

Patogenesi	Disordine	Eventi chiave	Fattori scatenanti più comuni
IgE-mediata (immediata)	Anafilassi	Reazione a progressione rapida, che coinvolge più organi fino al collasso cardiovascolare. Aggravata dalla coesistenza di asma	Arachide, frutta a guscio, pesce, crostacei, latte, uovo
	Anafilassi ad alimenti indotta dall'esercizio fisico	L'alimento induce anafilassi solo se l'ingestione è temporalmente seguita da sforzo fisico. Può essere confusa con l'asma indotto dall'esercizio fisico	Grano, crostacei, sedano, muffe
Combinata IgE e cellulo-mediata (ritardata/cronica)	Esofagite eosinofila	I sintomi possono includere disordini nell'alimentazione, sintomi da reflusso compresa la tosse, vomito, disfagia e occlusione da cibo	Multipli
	Asma indotto da alimenti	Asma indotto dall'ingestione/inalazione di alimenti (es. asma dei panettieri)	Latte vaccino, grano
	Rinite indotta da alimenti	Rinite indotta dall'ingestione/inalazione di alimenti	Latte vaccino, frutta a guscio, arachidi
Cellulo-mediata (ad esordio tardivo/cronica)	Sindrome di Heiner	Infiltrati polmonari, scarso accrescimento, anemia da carenza di ferro	Latte vaccino

- la dimensione del diametro del pomfo ai prick test, anche se in alcuni casi la positività ai test cutanei permane a lungo dopo lo sviluppo di tolleranza;
- tipo di IgE: il profilo degli epitopi di legame alle IgE potrebbe aiutare nel predire il decorso clinico dell'allergia alimentare ⁷.

La prevalenza dell'allergia alimentare determinata sulla base di quella auto-riportata dai pazienti è di gran lunga maggiore rispetto a quella determinata sulla base di storia e test clinici. In generale, l'allergia alimentare colpisce più dell'1-2% ma meno del 10% della popolazione generale ⁸. Sembra che la prevalenza sia in aumento: uno studio di popolazione su larga scala relativo alle allergie alimentari confermata da test da carico in bambini australiani di 12 mesi ha riportato una prevalenza di allergia del 3% per l'arachide, dell'8,9% per l'uovo e dello 0,8% per il sesamo ⁹; negli Stati Uniti, indagini basate su dati auto-riportati hanno suggerito un'aumento del 18% di allergie alimentari o digestive tra il 1997 e il 2007; pediatri cinesi hanno riportato un'aumento nel tasso di allergia alimentare confermata dal test da carico dal 3,5% nel 1999 al 7,7% nel 2009 ($P = 0,17$) ¹⁰. Inoltre, i tassi di prevalenza di accessi per anafilassi alimentare in Australia sono aumentati del 350% nel decennio 1994-2005. I tassi di incremento erano maggiori nei bambini di età inferiore ai 4 anni e per le anafilassi da arachidi e frutta a guscio, mentre sono stati rilevati degli incrementi più

modesti nelle fasce di età più avanzate e per gli altri alimenti quali il latte vaccino e l'uovo.

I sintomi dell'allergia alimentare includono il rifiuto dell'alimento nei bambini piccoli, sintomi cutanei (orticaria, angioedema, eritema, prurito, eczema), gastrointestinali (prurito e bruciore orofaringeo, sindrome orale allergica, vomito, dolori addominali), respiratori (tosse persistente, raucedine, fischio, stridore, distress respiratorio), e disturbi del sistema circolatorio (pallore e flaccidità nei lattanti e nei bambini piccoli, ipotensione, collasso). I sintomi IgE-mediati si sviluppano da qualche minuto fino ad un'ora dopo l'ingestione dell'alimento. Al contrario, le sindromi allergiche alimentari non IgE-mediate e miste si manifestano soprattutto con disturbi gastrointestinali (vomito, diarrea, dolore addominale, feci ematiche) che si sviluppano varie ore dopo l'ingestione dell'alimento.

La storia clinica di allergia alimentare non può essere diagnostica da sola e neanche l'esame obiettivo ¹. Le allergie alimentari IgE-mediate richiedono la presenza di IgE specifiche per la conferma diagnostica. Queste possono essere rilevate tramite prick test cutanei oppure tramite dosaggio immunologico dei livelli sierici di IgE specifiche. I prick test possono essere effettuati usando degli estratti allergenici standardizzati oppure, nel caso di frutta e verdura, applicando dei prodotti freschi. Questi test identificano delle sensibilizzazioni alimentari che possono provocare delle reazioni IgE-

Tab. II. Sintomi delle reazioni allergiche indotte da alimenti.

Apparato bersaglio	Sintomi immediati	Sintomi tardivi
Cutaneo	Eritema Prurito Orticaria Eruzione morbilliforme Angioedema	Eritema Arrossamento Prurito Eruzione morbilliforme Angioedema Rash eczematoso
Oculare	Prurito Eritema congiuntivale Lacrimazione Edema periorbitale	Prurito Eritema congiuntivale Lacrimazione Edema periorbitale
Respiratorio superiore	Congestione nasale Prurito Rinorrea Starnuti Edema laringeo Raucedine Tosse secca	
Respiratorio inferiore	Tosse Costrizione toracica Dispnea Wheezing Rientramenti intercostali Uso dei muscoli accessori	Tosse Dispnea Wheezing
Gastrointestinale alto (orale)	Edema labiale Rigonfiamento linguale Prurito orale	
Gastrointestinale basso	Nausea Reflusso Dolore addominale colico Vomito Diarrea	Nausea Reflusso Dolore addominale Ematochezia Vomito Diarrea
Cardiovascolare	Tachicardia Ipotensione Vertigini Perdita di coscienza	

Mod. da NIAID, 2010¹, pagina S19, Tabella IV.

mediate, ma non permettono di fare direttamente la diagnosi di allergia. Lo stesso vale per il patch test con alimenti, nonostante molti tentativi. I risultati dei test devono essere interpretati alla luce della storia clinica¹¹. Per quanto riguarda le allergie alimentari non IgE-mediate o miste IgE e non IgE-mediate, la situazione è ancora più complessa: in questi casi i test di laboratorio non possono essere di aiuto per il medico e la diagnosi si basa sulla prova di eliminazione/reintroduzione dell'alimento sospetto nella dieta. Nonostante i livelli sierici di IgE specifiche e i diametri dei pomfi dei test cutanei generalmente correlino con la probabilità di manifestare una reazione allergica, essi non predicano e non correlano con la severità della reazione allergica ad un certo alimento¹². La

disponibilità di test con allergeni ricombinanti per IgE specifiche per gli allergeni maggiori di un alimento (es. Ara h 2 nell'arachide, Bos d 8 nel latte vaccino, Gal d 2 nell'uovo) ha aperto la strada per il miglioramento della diagnosi clinica di allergia, ma il corretto utilizzo di questi test è ancora da studiare¹³. Il test da carico in doppio cieco contro placebo è il test più specifico per identificare un'allergia alimentare reale. Esso è in grado di distinguere in maniera affidabile la sensibilizzazione dalla allergia clinica. Idealmente il test da carico è eseguito come procedura in doppio cieco; tuttavia esso richiede tempo ed è molto indaginoso e diversi sistemi sanitari non lo rimborsano. Per questi motivi, nella pratica clinica quotidiana i test in singolo cieco o in aperto spesso sostituiscono

il test in doppio cieco e possono essere considerati diagnostici in determinate situazioni. Sono protagonisti nella diagnosi di allergia alimentare nei bambini piccoli o in presenza di sintomi oggettivi. Qualunque sia la modalità di esecuzione, un test di provocazione alimentare deve essere eseguito in un ambiente protetto con una supervisione medica ed in presenza di attrezzature appropriate per la gestione di emergenza delle reazioni allergiche. Il rischio di reazioni allergiche immediate e di anafilassi è elevato e non può essere calcolato *a priori*. Una controindicazione assoluta alla procedura del challenge è una recente reazione anafilattica: se un paziente ha presentato una reazione anafilattica ad uno specifico alimento, non dovrebbe essere sottoposto ad un test da carico con quell'alimento.

Allergia alimentare e patologia respiratoria

I bambini affetti da allergia alimentare hanno una probabilità 4 volte maggiore di avere asma e 3,6 volte maggiore di avere allergie respiratorie rispetto ai bambini senza allergia alimentare¹⁴. La rinite allergica è stata riportata in particolar modo nei bambini allergici a arachide, frutta a guscio o latte. Il cibo raramente gioca il ruolo di fattore scatenante di esacerbazioni asmatiche (meno del 2% dei pazienti asmatici), ma può rappresentare un importante co-fattore nell'asma severo¹⁵. D'altro canto, la presenza di asma è un fattore di rischio per anafilassi fatale e per maggiore persistenza dell'allergia alimentare⁶. Pertanto, nei pazienti allergici alimentari è importante valutare la presenza di asma ed eventualmente mantenerne un controllo adeguato. Sembra che l'infiammazione cronica delle vie aeree (aumentati livelli di ossido nitrico esalato) possa persistere in bambini con allergia alimentare anche dopo che l'asma sembra essere risolto¹⁶. Tale infiammazione persistente delle vie aeree potrebbe essere importante nell'evoluzione verso sintomi respiratori dopo l'esposizione ad allergeni alimentari. Questo vale anche per bambini con asma inizialmente clinicamente rilevante che successivamente è diventato apparentemente quiescente.

Allergia alimentare - trattamento

La terapia di prima scelta di tutte le sindromi allergiche alimentari (IgE-mediata, non IgE-mediata e mi-

sta IgE e non IgE-mediata) consiste nell'eliminazione dell'alimento causale dalla dieta¹. I pazienti devono essere ben istruiti nell'interpretazione e lettura delle etichette al fine di imparare a evitare gli allergeni specifici. Tuttavia, anche nei bambini con allergia alimentare severa l'evitamento degli alimenti responsabili può essere difficoltoso, e possono verificarsi delle assunzioni accidentali. Pertanto, pazienti a rischio di anafilassi devono essere muniti di un piano d'azione per l'emergenza che riporta i segni e sintomi delle reazioni lievi-moderate e severe. Questi piani possono aiutare il personale medico nell'indicare il trattamento, incluso il come e quando somministrare l'adrenalina nel caso di prescrizione di un dispositivo autoiniezzabile¹⁷.

L'adrenalina è il trattamento cardine dell'anafilassi. Gli antistaminici possono essere impiegati nella gestione dei sintomi di reazioni allergiche non severe¹. Dato che reazioni bifasiche possono verificarsi fino al 20 % dei casi, i pazienti trattati con adrenalina per una reazione anafilattica indotta da alimento devono essere immediatamente ricoverati in una struttura di emergenza per l'osservazione. Spesso i corticosteroidi sistemici sono raccomandati per la prevenzione della reazione anafilattica bifasica o protratta, ma l'evidenza di efficacia del loro utilizzo è debole¹⁷. Per la maggior parte dei pazienti che hanno avuto anafilassi, un'osservazione di 4 a 6 ore è d'ordine. Pazienti con sintomi severi o refrattari richiedono un'osservazione prolungata o un ricovero ospedaliero.

L'allergia alimentare compromette la qualità della vita: l'ansia può derivare dalla percezione di rischio di anafilassi e dal peso dell'evitamento dell'allergene. I tutori dei bambini allergici sono anch'essi ansiosi, e le relazioni intra- ed inter-familiari possono essere pesantemente influenzate dalla malattia¹⁸. L'educazione rivolta alla corretta gestione dell'allergia alimentare può migliorare l'abilità del paziente e del suo tutore, la qualità della vita e il successo nell'evitamento dell'allergene.

Desensibilizzazione orale

L'evitamento stretto dell'allergene non è curativo e il paziente rimane a rischio di esposizioni accidentali. Per questo motivo, dei trial clinici stanno testando vari approcci terapeutici, ma nessuno è pronto per essere impiegato nella pratica clinica¹⁹. L'immunoterapia si-

stemica sottocutanea è stata indagata in passato ma ha provocato reazioni avverse severe. Nuove forme di terapia (quali l'immunoterapia peptidica) hanno cercato di fornire un trattamento sistemico con rischio ridotto e meno effetti collaterali. L'immunoterapia orale è in grado di ridurre la reattività clinica di alcuni pazienti nei confronti di una varietà di allergeni alimentari. La sua capacità di indurre una tolleranza immunologica, tuttavia, rimane incerta e l'approccio è condizionato dal rischio di reazioni gravi. Data la bassa qualità generale dell'evidenza e le stime molto imprecise degli effetti, il reale effetto della immunoterapia per via orale in pazienti con allergia alimentare è sconosciuta.

Di conseguenza, pazienti e medici di oggi che vogliono evitare le possibili reazioni avverse gravi sono portati a continuare la dieta di eliminazione e a rivalutare la possibilità della desensibilizzazione orale qualora saranno disponibili dati più robusti e precisi. Quelli invece determinati a raggiungere la tolleranza, meno preoccupati per eventuali reazioni avverse gravi, possono scegliere di sottoporsi a immunoterapia con alimenti. La desensibilizzazione orale non è quindi ancora una pratica appropriata per un uso diffuso. Trattamenti a base di antigeni modificati, la somministrazione epicutanea di allergeni, o la terapia a base di erbe cinesi potranno anche rappresentare alternative sicure ed efficaci in futuro.

Inoltre, il trattamento con anticorpi monoclonali anti-IgE può aumentare le dosi soglia necessarie per stimolare una reazione allergica e fornire profili di sicurezza maggiori per i pazienti. I probiotici, ampiamente usati per le allergie alimentari, meritano ulteriore valutazione²⁰. Recenti rapporti circa l'anafilassi da Galatto-Oligo-Saccaridi gettano un'ombra sulla possibilità di utilizzo di fibre prebiotiche nella prevenzione e nel trattamento delle allergie alimentari²¹.

Punti chiave:

- L'allergia alimentare è in aumento specialmente in età pediatrica.
- Tra i sintomi dell'allergia alimentare possono essere riportati disturbi respiratori.
- La co-presenza di asma rappresenta un fattore prognostico sfavorevole per reazioni di tipo anafilattico.
- L'allergia alimentare si può associare ad asma severo.
- Il trattamento dell'allergia alimentare è l'evitamento, ma la desensibilizzazione orale è un approccio promettente.

Bibliografia

- 1 Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. *Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel*. J Allergy Clin Immunol 2010;126(6 Suppl):S1-58.
- 2 Urisu A, Ebisawa M, Mukoyama T, et al. *Japanese guideline for food allergy*. Allergol Int 2011;60:221-36.
- 3 Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, et al. *Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report*. J Allergy Clin Immunol 2010;126:1119-28.e12.
- 4 Sackeyfio A, Senthinathan A, Kandaswamy P, et al. *Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people: summary of NICE guidance*. BMJ 2011;342:d747.
- 5 Burks AW, Tang M, Sicherer S, et al. *ICON: food allergy*. J Allergy Clin Immunol 2012;129:906-20.
- 6 Fiocchi A, Terracciano L, Bouygue GR, et al. *Incremental prognostic factors associated with cow's milk allergy outcomes in infant and child referrals: the Milan Cow's Milk Allergy Cohort study*. Ann Allergy Asthma Immunol 2008;101:166-73.
- 7 Wang J, Lin J, Bardina L, et al. *Correlation of IgE/IgG4 milk epitopes and affinity of milk-specific IgE antibodies with different phenotypes of clinical milk allergy*. J Allergy Clin Immunol 2010;125:695-702, 702.e1-702.e6.
- 8 Keil T, McBride D, Grimshaw K, et al. *The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods*. Allergy 2010;65:482-90.
- 9 Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, et al. *Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants*. J Allergy Clin Immunol 2011;127:668-76.e1-2.
- 10 Chen J, Hu Y, Allen KJ, et al. *The prevalence of food allergy in infants in Chongqing, China*. Pediatr Allergy Immunol 2011;22:356-60.
- 11 Fiocchi A, Brozek J, Schunemann HJ, et al. *World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines*. WAO Journal 2010;3:57-61.
- 12 Sampson HA. *Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy*. J Allergy Clin Immunol 2001;107:891-6.
- 13 Fiocchi A, Nowak-Węgrzyn A. *The fascinating world of molecular diagnosis in the management of food allergy: nondum matura est*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011;11:200-3.
- 14 Branum AM, Lukacs SL. *Food allergy among children in the United States*. Pediatrics 2009;124:1549-55.

- ¹⁵ Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, et al. *Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study.* J Allergy Clin Immunol 2003;112:168-74.
- ¹⁶ Kulkarni N, Ragazzo V, Costella S, et al. *Eosinophilic airway inflammation is increased in children with asthma and food allergies.* Pediatr Allergy Immunol 2012;23:28-33.
- ¹⁷ Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, et al. *World Allergy Organization. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis.* Curr Opin Allergy Clin Immunol 2012;12:389-99.
- ¹⁸ King RM, Knibb RC, Hourihane JO. *Impact of peanut allergy on quality of life, stress and anxiety in the family.* Allergy 2009;64:461-8.
- ¹⁹ Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA. *Future therapies for food allergies.* J Allergy Clin Immunol 2011;127:558-7.
- ²⁰ Fiocchi A, Burks W, Bahna SL, et al. *Clinical Use of Probiotics in Pediatric Allergy (CUPPA): a World Allergy Organization Position Paper.* WAO Journal 2012;5:148-67.
- ²¹ Chiang WC, Huang CH, Llanora GV, et al. *Anaphylaxis to cow's milk formula containing short-chain galacto-oligosaccharide.* J Allergy Clin Immunol 2013;127: e-publication ahead of print.

La vaccinazione contro morbillo parotite e rosolia

a cura della Commissione Vaccini della SIAIP

Caterina Rizzo¹ (coordinatore), Paolo Bonanni², Rita Carsetti³, Marta Ciofi degli Atti³, Susanna Esposito⁴, Francesca Lippi⁵, Milena Lo Giudice⁶, Luciana Nicolosi³



In Italia, tra il 2010 e il 2012 sono stati segnalati 8304 casi di morbillo, con un'incidenza di 46 casi ogni milione di abitanti¹. In totale sono state segnalate 2155 complicanze, tra cui 197 polmoniti e 11 encefaliti, con un caso su quattro che ha richiesto il ricovero in ospedale, e una morte¹. Per quanto riguarda la rosolia, i dati sono meno recenti, con 6183 casi nel 2008 e 221 nel 2009. Dai dati disponibili emerge che tra il 2005 e il 2012, sono stati segnalati 95 casi di rosolia contratta in gravidanza, che hanno portato a 23 interruzioni di gravidanza, a un bimbo nato morto e ad almeno 24 nati vivi ma con infezioni e sindromi da rosolia congenita¹. I dati indicano, quindi, come ancora centinaia di persone, in Italia, abbiano complicazioni gravi a causa di queste malattie facilmente prevenibili con la vaccinazione.

Il vaccino rappresenta quindi l'unico strumento per il raggiungimento degli obiettivi posti dal Piano strategico dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per la Regione Europea², che stabilisce l'eliminazione del morbillo e della rosolia e della riduzione dei casi di rosolia congenita nella Regione entro il 2015.

Purtroppo, considerando la situazione epidemiologica nazionale ed i livelli di copertura vaccinale, ad oggi, tale obiettivo per l'Italia è di difficile raggiungimento, nonostante la disponibilità di un vaccino sicuro ed efficace. Le cause di questo ritardo sono molteplici ed infatti il "Piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (PNEMoRc) 2010-2015"³ prevede una serie di azioni per ottenere l'obiettivo di eliminazione in Italia (Tab. I).

In questa fase, è cruciale il ruolo di tutti gli operatori sanitari (soprattutto i pediatri) a sostenere la vaccinazione in tutte le sedi, considerando sempre che esistono delle controindicazioni che riguardano tuttavia solo una piccola proporzione di bambini (Tab. II)^{4,5}. Va inoltre messo in evidenza che quasi tutti i bambini che ricevono il vaccino del morbillo (l'80%) non sviluppano effetti collaterali⁵. Tali effetti collaterali sono conseguenza della replicazione del virus vivo attenuato e si è osservato che la frequenza di reazioni avverse è minore dopo somministrazione della seconda dose e che le persone che hanno già avuto la malattia, non hanno un rischio aumentato di reazioni avverse a vaccino⁵.

¹ Reparto Epidemiologia Malattie Infettive, CNESPS, ISS, Roma; ² Sezione di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica, Dipartimento di Sanità Pubblica, Università di Firenze; ³ Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù", Roma; ⁴ Dipartimento di Scienze Materno-infantili, Università di Milano, Fondazione IRCCS "Ca' Granda", Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; ⁵ Ospedale "Meyer", Università di Firenze; ⁶ Pediatra di Famiglia, Palermo

Tab. I. Strategie di vaccinazione per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, PNEMoRC 2010-15.

Vaccinazione dei nuovi nati	
Somministrazione della prima e della seconda dose di vaccino MPR, raggiungendo una copertura vaccinale del 95%, secondo le seguenti modalità:	
<ul style="list-style-type: none"> • prima dose a 12 mesi compiuti di vita, contemporaneamente alla somministrazione della terza dose delle altre vaccinazione dell'infanzia, e comunque entro il 15° mese. • seconda dose a 5-6 anni di età, contemporaneamente alla somministrazione della quarta dose di vaccino DTPa. 	
Recupero dei suscettibili	
<ul style="list-style-type: none"> • Chiamata attiva dei bambini a 5-6 anni e a 11-12 anni per la seconda dose o per la I dose nel caso non siano stati precedentemente vaccinati. • Valutazione dello stato vaccinale e somministrazione della seconda dose (o prima) di MPR durante le occasioni opportune rappresentate dalle altre vaccinazioni. • Iniziative vaccinali supplementari in tutti i soggetti suscettibili al di sopra del 2 anni di età inclusi adolescenti, giovani adulti, soggetti a rischio (operatori sanitari e scolastici, militari, popolazioni difficili da raggiungere quali i nomadi). 	

Tab. II. Controindicazioni vere, temporanee, false e precauzioni al vaccino MPR.

Controindicazioni	Descrizione
Vere	<ul style="list-style-type: none"> • Immunodeficienza grave (es. tumori del sangue e solidi; alcune immunodeficienze congenite come agammaglobulinemia, immunodeficienza comune variabile o immunodeficienza severa combinata ecc; HIV con grave immunodepressione) • Reazione allergica grave (anafilassi) dopo la somministrazione di una precedente dose • Reazione allergica grave (anafilassi) a un componente del vaccino
Temporanee	<ul style="list-style-type: none"> • Gravidanza • Somministrazione recente (≤ 11 mesi) di immunoglobuline (l'intervallo dipende dal tipo di prodotto) escluso il caso di profilassi post esposizione del morbillo • Terapia immunosoppressiva a lungo termine (> 2 settimane) • Terapia antitumorale e terapia radiante • Trapianto cellule staminali ematopoietiche • Trapianto di organi solidi
False	<ul style="list-style-type: none"> • Allergia alle uova • Contemporanea effettuazione del test tubercolinico • Donna in allattamento • Donna in età fertile • Gravidanza della madre del vaccinato o di altri contatti familiari • Immunodeficienze della funzione fagocitaria • Immunodeficienze del complemento • Immunodeficienze lievi come deficit di IgA o deficit di sottoclassi IgG • Immunodepressione in familiari o contatti stretti • Infezione da HIV senza grave immunodepressione • Mancato inserimento dell'uovo nella dieta • Positività cutanea alla tubercolina • Storia clinica di morbillo o parotite o rosolia • Storia di dermatite da contatto alla neomicina
Precauzioni	<ul style="list-style-type: none"> • Alcune immunodeficienze come Sindrome di DiGeorge • Malattia acuta grave o moderata, con o senza febbre • Reazione allergica grave al lattice (per i prodotti che contengono lattice nella siringa) • Storia di artrite dopo una prima dose di MPR o rosolia • Storia di trombocitopenia o porpora trombocitopenica dopo una prima dose di MPR, specialmente se entro le 6 settimane • Tubercolosi

La maggior parte di quelli che sviluppano effetti collaterali avranno reazioni lievi. In rari casi (0,03%) i bambini possono avere reazioni moderate ed in casi estremamente rari (0,01%) si possono avere serie reazioni (Tab. III). L'incidenza di encefalite nei vaccinati è sovrapponibile a quella nella popolazione generale ⁵.

È stato ipotizzato che il vaccino MPR potesse causare autismo. Ma, dopo lunghe verifiche, è emerso che il vaccino MPR e autismo non sono assolutamente correlati. Il problema fu posto in seguito a due articoli pubblicati, nel 1998 e nel 2002 sulla rivista *Lancet* da un medico inglese, Andrew Wakefield, che è stato radiato dall'albo dei medici inglese e che sta affrontan-

Tab. III. Effetti collaterali alla vaccinazione MPR.

Reazioni lievi	<ul style="list-style-type: none"> Durezza, rossore e gonfiore nel punto della iniezione, rash modesto, febbre da lieve a moderata, gonfiore delle linfoghiandole, dolore temporaneo, gonfiore delle giunture 5-15% febbre alta che insorge da 7 a 12 giorni dopo la vaccinazione
Reazioni moderate	<ul style="list-style-type: none"> 0,03%: <ul style="list-style-type: none"> convulsioni correlate alla febbre alta
Reazioni gravi	<ul style="list-style-type: none"> 0,01%: <ul style="list-style-type: none"> riduzione delle piastrine nel sangue causa di temporanee piccole emorragie perdita di coscienza coma ipersensibilità con gonfiore della bocca difficoltà di respiro pressione sanguigna bassa raramente shock

do un procedimento giudiziario per frode scientifica⁶. Ma ciò che è ancor più grave è che, tale condotta fraudolenta, ha causato grande sfiducia della popolazione nei confronti del vaccino MPR condizionando la copertura vaccinale delle coorti di nascita degli ultimi vent'anni nel Regno Unito (e non solo). Tutto ciò sta causando nuove epidemie di morbillo nel Regno Unito. Solo nel Galles sono stati segnalati un migliaio di casi alle autorità sanitarie, soprattutto in adolescenti e giovani adulti, con circa 80 casi gravi ed un decesso⁷. Purtroppo ancora oggi la Sanità Pubblica deve impegnare ingenti risorse per contenere epidemie di morbillo evitabili grazie alla vaccinazione.

Vengono di seguito riportate una serie di risorse utili sulle vaccinazioni:

- Sul sito di Epicentro è disponibile una serie di materiali utili per gli operatori sanitari <http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/indice.asp>
- Sul sito del Network italiano dei servizi di vaccinazione (Niv) sono disponibili documenti utili per le buone pratiche vaccinali:
 - L'età minima per l'inizio delle vaccinazioni e l'intervallo di tempo minimo tra le dosi di vaccino, per i diversi vaccini www.levaccinazioni.it/Professionisti/FilesUploaded/2001~4~18~9~37~40~7492/93.asp
 - Alcune regole utili per le vaccinazioni infantili www.levaccinazioni.it/Professionisti/FilesUploaded/2001~4~18~11~54~25~9686/95.asp
- Approfondimenti sulla comunicazione per la qualità e l'efficacia delle strategie vaccinali:
 - www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/introcomunicazione.asp
- L'articolo "Increasing Exposure to Antibody-Stimulating Proteins and Polysaccharides in Vaccines Is

Not Associated with Risk of Autism" pubblicato a marzo 2013 su The Journal of Pediatrics <http://jpediatrics.com/webfiles/images/journals/ympd/JPEDSDeStefano.pdf>

- l'approfondimento dei Cdc americani: Centers for Disease Control and Prevention: Immunization Safety and Autism. Utile sintesi delle ultime pubblicazioni scientifiche in tema di sicurezza dei vaccini e autismo http://www.cdc.gov/vaccinesafety/00_pdf/CDCStudiesonVaccinesandAutism.pdf
- Una sintesi delle informazioni utili da comunicare ai genitori:
 - GenitoriPiù progetto del Ministero della Salute per la promozione delle di 7 semplici azioni di dimostrata efficacia per la prevenzione dei rischi più importanti per questa età. <http://www.genitoripiu.it/it/pages/le-7-azioni>
 - Riflessioni sulla sospensione dell'obbligo vaccinale nella Regione Veneto <http://genitoripiu.ulss20.verona.it/vaccinazioni-veneto.html>

Bibliografia

- Congresso "Il punto sull'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita, la vaccinazione Hpv e l'accesso alle vaccinazioni nelle popolazioni migranti". Istituto Superiore di Sanità, Roma 16-17 aprile 2013. <http://www.epicentro.iss.it/temi/vaccinazioni/convegnoaprile2013.asp>
- WHO. *Eliminating measles and rubella and preventing congenital rubella infection*. WHO European Region strategic plan 2005-2010. <http://www.euro.who.int/en/what-we-publish/abstracts/eliminating-measles-and-rubella-and-preventing-congenital-rubella-infection.-who-european-region-strategic-plan,-2005-2010>
- Ministero della Salute. "Piano nazionale per l'eliminazione del morbillo e della rosolia congenita (PNEMoRc) 2010-2015"
- Gallo G, Rosanna Mel R, Rota MC (eds.). *Guida alle controindicazioni alle vaccinazioni*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Rapporti ISTISAN 09/13).
- Centers for Disease Control and Prevention. *Guide to contraindication to vaccinations*. Atlanta: CDC; 2003. http://www.cdc.gov/vaccines/recs/vacadmin/downloads/contraindications_guide.pdf.
- Godlee F, Smith J, Marcovitch H. *Wakefield's article linking MMR vaccine and autism was fraudulent*. BMJ 2011;342:c7452.
- Swansea measles: First Minister urges MMR jabs for children*. BBC News, 23.04.2013.

Il gruppo "Junior Members" della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica

Francesca Saretta, Arianna Dondi*, Mariangela Bosoni**

<40

A seguito di una riunione informale svoltasi durante il Congresso Nazionale SIAIP 2012 e su richiesta di alcuni giovani membri, nel Luglio 2012 il Consiglio Direttivo ha deliberato la costituzione, nel contesto della Società, del gruppo dei Junior Members (JMs). Obiettivo del gruppo, di cui fanno parte gli iscritti di età inferiore ai 36 anni, è la promozione di iniziative volte a favorire l'attività clinica, di formazione e di ricerca dei giovani nel campo dell'allergo-immunologia pediatrica.

Chi siamo

Alla creazione del gruppo JMs è stata proposta ai giovani iscritti alla SIAIP la compilazione di un breve questionario conoscitivo. Dai dati ricavati dal questionario abbiamo "scoperto" che siamo soprattutto donne (80%) e che quasi la metà di noi è specializzando (Fig. 1).

Ci occupiamo soprattutto delle patologie allergologiche più comuni: allergia alimentare (77%), rinocongiuntivite e asma (74%), dermatite atopica (68%) e orticaria/angioedema (57%). Alcuni di noi si occupano anche di tematiche più specifiche e di nicchia come le immunodeficienze (34%), le malattie autoimmuni (23%) l'allergia ai farmaci (23%) e l'allergia agli imenotteri (11%).

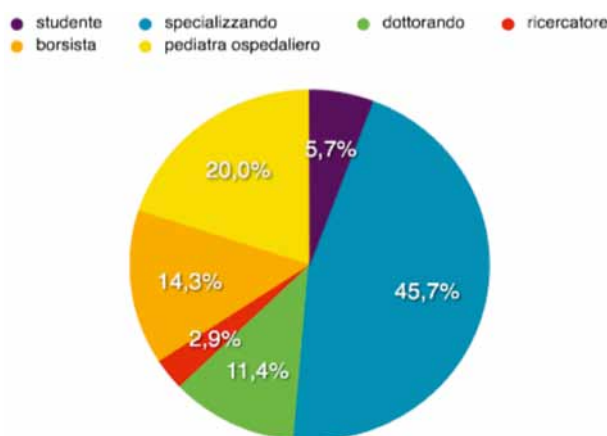


Fig. 1.

La nostra attività scientifica è ancora un po' scarsa: una grande maggioranza non ha mai partecipato a congressi internazionali o presentato poster o abstract. Speriamo che costituirci come gruppo ci aiuti nell'implementare questo aspetto anche sfruttando le capacità dei più esperti.

La nostra formazione in scuola di specialità è stata diversa per ognuno di noi; le capacità acquisite (o in acquisizione) sono molte (Fig. 2), per alcuni più limitate e per altri più ampie, ma complessivamente pensiamo che la formazione che riceviamo sia buona

U.O. di Pediatria, Ospedale di Palmanova (UD), ASS 5 "Bassa Friulana"; * U.O. Pediatra, Ospedale Ramazzini, Carpi (MO);

** U.O. Pediatra, Ospedale Fornaroli, Magenta (MI), Azienda Ospedaliera di Legnano

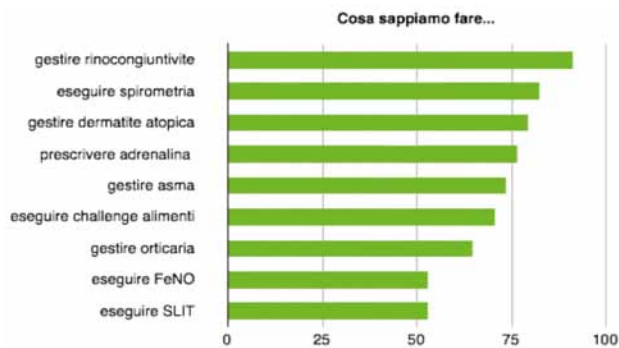


Fig. 2.



Fig. 3.

(media 7,6 su una scala di gradimento da 0 a 10). Ci sono ancora dei punti carenti, soprattutto in tematiche o metodiche più recenti e innovative (Fig. 3).

Un punto un po' più critico è la soddisfazione di chi di noi già si è inserito nel mondo del lavoro (media 6,5), forse inficiata dall'essere appena entrati nel mondo del lavoro e di non essere ancora riusciti a trovare il nostro ruolo.

Siamo sicuri però che questo nuovo gruppo di cui fac-

ciamo parte potrà fornirci l'occasione di migliorare in tutti i campi carenti.

Cosa facciamo

Il gruppo ha già iniziato a svolgere alcune attività prima tra tutte la creazione di un blog, consultabile prossimamente attraverso il sito web della SIAIP, che vorrebbe diventare un punto di incontro per giovani pediatri, specializzandi e studenti che si avvicinano al mondo dell'allergologia e immunologia pediatrica. È un luogo dove scambiarsi pareri, discutere di casi clinici, rimanere aggiornati sulle novità scientifiche; un luogo dove condividere informazioni in merito a congressi, possibilità formative e lavorative e dove i più giovani possano trovare gli strumenti necessari per orientarsi al meglio in questa disciplina.

Abbiamo inoltre iniziato una collaborazione con la rivista *Pediatric Allergy and Immunology* per la traduzione in italiano degli abstract dei "must read articles", articoli selezionati dai Junior Members EAACI in quanto particolarmente significativi e meritevoli di attenzione. Molte altre attività sono state discusse durante il recentissimo 15° congresso SIAIP in cui ci siamo riuniti per la prima volta. Tutte le proposte saranno prese in considerazione e speriamo che, attraverso la collaborazione di tutti, si riescano a portare a termine progetti interessanti e di crescita per tutti i JMs.

Cogliamo, inoltre, l'occasione su queste pagine per ringraziare il Presidente SIAIP prof. Bernardini, la prof.ssa Indinnimeo e tutti i membri del Consiglio Direttivo per aver accettato con entusiasmo la nostra richiesta di istituzione del gruppo e supportato le nostre proposte. Se hai meno di 36 anni compiuti e sei interessato a partecipare alle attività del gruppo, o anche solo ad avere ulteriori chiarimenti a riguardo, ti invitiamo a contattarci via email (juniormembersSIAIP@gmail.com).

Ho letto con attenzione l'articolo di review "Le reazioni di ipersensibilità agli antibiotici beta-lattamici" a cura della Commissione Farmaci Latice della SIAIP.

Pur condividendone in gran parte i contenuti, desidero precisare alcuni punti di una certa importanza concettuale e anche pratica.

La affermazione che "durante la esecuzione dei tests cutanei per BL sono possibili reazioni sistemiche" è sostanzialmente vera, ma sono le percentuali riportate che meritano una puntualizzazione. La casistica presa a riferimento (lavoro di Co-Minh ¹ della scuola allergologica di Montpellier) è di 148 adulti positivi ai tests cutanei (TC) su 998 esaminati (età media 40-45 anni) in un periodo di 8 anni. In questi 148 soggetti positivi ai TC, gli AA trovano 13 pazienti (8,8%) che presentano una reazione sistemica durante i tests. Quindi presentano reazioni sistemiche l'8,8% dei soggetti con TC positivi e non 8% dei soggetti con anafilassi, come erroneamente riportato nella review. Va sottolineato che il lavoro di Co-Minh si riferisce ad una popolazione adulta e non riflette la reale incidenza di reazioni nei bambini. Nello studio di Ponvert ² infatti, su una casistica di ben 1431 bambini valutati per sospetta allergia ai beta-lattamici in un periodo di 20 anni, solo 6/227 (2,6%) dei bambini con test positivi (0,6% di tutti i 1431 bambini) presentò una reazione allergica, peraltro lieve, durante i tests cutanei.

In un periodo di 4 anni (2008-2011) abbiamo eseguito i tests cutanei per antibiotici in 518 bambini (382 per betalattamici di cui 17 positivi ai TC) inviati al Centro di Allergologia dell'Ospedale Meyer di Firenze e non abbiamo mai avuto reazioni sistemiche. Non abbiamo avuto reazioni ai tests cutanei nemmeno in casistiche selezionate di soggetti con anafilassi da betalattamici valutate in anni precedenti al 2008 ³. Quindi si può affermare che nel bambino i tests cutanei per antibiotici sono sufficientemente sicuri. Questo non toglie che nei bambini che hanno una storia di anafilassi, ma sono veramente pochi, circa il 5% di tutti i soggetti indagati per reazioni immediate ³, l'atteggiamento diagnostico non debba essere particolarmente prudente.

In conclusione la ipersensibilità ai farmaci antibiotici (e beta-lattamici in particolare) nel bambino ha peculiarità proprie che suggeriscono la necessità di riferirsi quando è possibile solo a casistiche pediatriche. L'evidenza che i tests cutanei per diagnosi di allergia ai farmaci antibiotici non sono particolarmente pericolosi può aiutare a diffondere questo tipo di diagnostica allergologica. Una semplificazione e una diffusione della diagnostica delle reazioni ai farmaci porterebbe ad un risparmio di costi diretti (giornate di DH) e anche indiretti, dato che i soggetti con ipersensibilità a farmaci spesso "migrano" e si sottopongono a spese non indifferenti.

Elio Novembre, Francesca Mori

SOD Allergologia,
Azienda Ospedaliero-Universitaria A. Meyer, Firenze

Bibliografia

- ¹ Co-Minh HB, Bousquet PJ, Fontaine C, et al. *Systemic reactions during skin tests with betalactams: a risk factor analysis*. J Allergy Clin Immunol 2006;117:466-8.
- ² Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, et al. *Allergy to betalactam antibiotic in children: results of 20-year study based on clinical history, skin and challenge tests*. Pediatr Allergy Immunol 2011;22:411-8.
- ³ Novembre E, Mori F, Pucci N, et al. *Cefaclor anaphylaxis in children*. Allergy 2009;64:1233-5.

Le osservazioni di Elio Novembre e Francesca Mori affrontano due aspetti del tutto particolari della diagnostica ai β -lattamici: la frequenza di eventuali reazioni allergiche durante l'esecuzione dei test cutanei e la modalità (in regime ambulatoriale o di day hospital) di esecuzione di tali test.

Al primo aspetto, utile soprattutto agli "addetti ai lavori", nella nostra review è stato fatto solo un breve cenno in quanto la principale finalità dell'articolo era quella di fornire al pediatra norme di indirizzo generale e di comportamento pratico nell'ambito delle reazioni da ipersensibilità ai β -lattamici. Pertanto ringraziamo Elio Novembre e Francesca Mori che, con le loro osservazioni, ci permettono di poter meglio precisare questo aspetto. Negli studi presenti in letteratura la prevalenza delle reazioni sistemiche durante l'esecuzione dei test cutanei per β -lattamici varia dallo 0,7% al 9,4%¹ e questi dati provengono da casistiche di pazienti adulti.

Esiste un solo studio effettuato nei bambini² nel quale la prevalenza (pari al 2,6%) delle reazioni durante l'esecuzione dei test cutanei rientra nel range indicato (0,7%-9,4%) per gli adulti.

Occorre giustamente fare sempre riferimento a casistiche pediatriche. Attualmente i dati nel bambino sono riferiti al solo studio di Ponvert et al. Pertanto è difficoltoso dare conclusioni definitive. Riferimenti ad esperienze personali fino a quando non pubblicate non hanno valore scientifico.

Il motivo principale per cui è stato citato lo studio di Co-Minh³ è dovuto al fatto che in questo studio (al contrario di quello di Ponvert et al) sono stati messe a confronto le caratteristiche dei soggetti che presentavano reazioni sistemiche ai test cutanei con quelle che non le presentavano. Da questo confronto emerge che esistono due fattori di rischio significativi per lo sviluppo di reazioni sistemiche durante i test cutanei per β -lattamici: l'anamnesi di anafilassi e lo sviluppo della reazione allergica al farmaco entro un'ora dalla somministrazione. Non sono fattori di rischio significativi la associazione con storia di asma, stato atopico, tempo intercorso tra reazione clinica ed esecuzione dei test. Tali precisazioni non sono state riportate e sviluppate nel nostro testo per la specificità dell'argomento, ma sono certamente utili per chi volesse approfondire tale problematica.

Nel nostro articolo non è mai stato enfatizzato il fatto che i test cutanei per i β -lattamici nei bambini presentino particolare pericolosità: comunque una storia clinica accurata è fondamentale e l'uso di opportune diluizioni per i farmaci da usare per eseguire i test cutanei e la disponibilità di presidi terapeutici adatti a fronteggiare eventuali episodi di anafilassi sono aspetti fondamentali che, chi si occupa di tale diagnostica, deve sempre tener presente. Pertanto, pur essendo auspicabile una maggiore diffusione di questa diagnostica, non va dimenticato che la diagnostica di "allergia" ai β -lattamici, in particolare quella immediata, è di pertinenza solo di Centri attrezzati e dotati di personale con comprovata esperienza in questo particolare settore dell'allergologia.

Per quanto riguarda il secondo aspetto e cioè la modalità (in regime ambulatoriale o di day hospital) di esecuzione, i test cutanei per farmaci in età pediatrica non devono di norma essere eseguiti in regime di day hospital bensì ambulatorialmente in quanto eseguirli in regime di day hospital appare procedura inappropriata. Non è pertanto comprensibile questa osservazione.

Fabrizio Franceschini¹, Silvia Caimmi², Carlo Caffarelli³, Diego G. Peroni⁴, Giuseppe Crisafulli⁵, Roberto Bernardini⁶ (Coordinatore della Commissione Farmaci-Latice della SIAIP per il triennio 2010-2012)

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

Bibliografia

- ¹ Valyasevi MA, Van Dellen RG. *Frequency of systematic reactions to penicillin skin test*. Ann Allergy Asthma Immunol 2000;85:363-5.
- ² Ponvert C, Perrin Y, Bados-Albiero A, et al. *Allergy to beta lactam antibiotic in children: results of 20-year study based on clinical history skin and challenge tests*. Pediatr Allergy Immunol 2011;22:411-8.
- ³ Co-Minh HD, Bousquet PJ, Fontaine C, et al. *Systemic reactions during skin tests with beta-lactams: a risk factor analysis*. J Allergy Clinical Immunology 2006;117:466-8.