

RIAP

immunologia
pediatria
rivista
Allergologia



Organo Ufficiale della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica

Direttore Editoriale e Scientifico
Alberto E. Tozzi

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

Direttore Responsabile
Patrizia Alma Pacini

Segreteria Scientifica
Manuela Moncada

Segreteria di Redazione
Lisa Andreazzi

Progetto Grafico
Massimo Arcidiacono

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

Stampa
Industrie Grafiche Pacini - Pisa

Copyright by
Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica



Presidente
Francesco Paravati

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

03

giugno 2009 • anno XXIII

PACINI
EDITORE
MEDICINA

Per la corrispondenza scientifica:
Alberto E. Tozzi, Manuela Moncada
E-mail: redazioneriap@gmail.com

Responsabile pubblicità e iniziative speciali:
Manuela Mori
Pacini Editore S.p.A.
Tel. 050 3130217
E-mail: mmori@pacinieditore.it

Abbonamenti

La Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica è bimestrale.

Viene inviata gratuitamente a tutti i soci della Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Pediatrica (SIAIP) e della Società Italiana di Pediatria (SIP).

I prezzi di abbonamento per l'anno 2009

per i non soci sono i seguenti:

Italia: Euro 73; Estero: Euro 83;

Singolo fascicolo: Euro 26.

Le richieste di abbonamento e ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:

Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica
Pacini Editore S.p.A.

Via Gherardesca - 56121 Pisa

Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300

E-mail: abbonamenti@pacinieditore.it

<http://www.pacinieditore.it>

I dati relativi agli abbonati sono trattati nel rispetto delle disposizioni contenute nel D.Lgs. del 30 giugno 2003 n. 196 a mezzo di elaboratori elettronici ad opera di soggetti appositamente incaricati. I dati sono utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi dell'articolo 7 del D.Lgs. 196/2003, in qualsiasi momento è possibile consultare, modificare o cancellare i dati o opporsi al loro utilizzo scrivendo al Titolare del Trattamento: Pacini Editore S.p.A. - Via A. Gherardesca 1 - 56121 Pisa.

Finito di stampare
presso le Industrie Grafiche
della Pacini Editore S.p.A. - Pisa
Giugno 2009



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'11/1/86

EDITORIALE

**Siamo clinici
o ricercatori?** 1

NEWS



2



**Cellula T_H17:
un nuovo attore sulla scena della
risposta immunitaria**

PIÙ IN
DETTAGLIO

Clementina Canessa, Alberto Vierucci, Chiara Azzari

4

RIAP online

CONNOTEA 12

13

**La diagnosi del deficit nutrizionale
nel bambino con allergia alimentare**

*A cura della Commissione di Diagnostica
Immuno-allergologica della SIAIP*

*Alberto Martelli, Claudia Alessandri, Roberto Berni Canani,
Franco Borghesan, Paolo Matricardi, Paolo Pigatto, Lamberto Reggiani*



I CASI
DELLA
RIAP



EDIZIONE STRAORDINARIA

**Come è cambiata l'epidemiologia
delle infezioni da pneumococco
con l'introduzione del vaccino pediatrico?**

Romina Camilli, Fabio D'Ambrosio, Annalisa Pantosti

18

DALLAPARTE
DEI VACCINI

**Influenza da nuovo virus A(H1N1):
quali rischi e quali risposte?**

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



25

NOI FACCIAMO
COSÌ...

28



**Immunoterapia per veleno
di imenotteri nel bambino:
quale protocollo?**

*Francesca Saretta, Francesca Mori, Simona Barni,
Simona Contestabile, Neri Pucciù,
Maria Elisabetta Rossi, Elio Novembre*



RIAP Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica

Norme editoriali

La rivista fornisce un aggiornamento periodico su argomenti relativi all'allergologia, all'immunologia pediatrica e alle vaccinazioni, tenendo conto del largo pubblico che comprende anche pediatri generalisti e privilegiando comunque i metodi della medicina basata sulle evidenze.

Le rubriche alle quali gli autori possono contribuire sono le seguenti:

Edizione straordinaria

Si tratta di contributi originali dedicati a lavori scientifici che non sono stati ancora pubblicati oppure di articoli che meritano di essere letti il più presto possibile. A questi contributi viene data la massima priorità per la pubblicazione.

Più in dettaglio

La rubrica contiene revisioni narrative o sistematiche su un argomento specifico. In alternativa la rubrica ospita un approfondimento su un tema tra quelli oggetto della rivista strutturato in domande e risposte.

La casella

La rubrica contiene una discussione su un argomento clinico che può essere sviluppata su una lista di discussione elettronica o ex novo con il contributo di più autori ognuno dei quali esprime il proprio punto di vista o parere.

Click

Si tratta di brevi contributi che formulano un quesito clinico con relativa risposta a partire da un'immagine fotografica relativa a un caso clinico o altri argomenti tra quelli trattati nella rivista.

Per voi giovani

Un contributo relativo agli argomenti della rivista sviluppato da autori con età inferiore o uguale a 40 anni. Possono essere presi in considerazione contributi da tesi di specializzazione o altri contributi originali o di revisione.

La cassetta degli attrezzi

In questa rubrica vengono ospitati contributi circa le caratteristiche di una molecola utilizzata per la terapia o di strumenti diagnostici. Il contributo è sintetico e prevede una mini-review per stabilire parametri di efficacia e di performance (inclusi NNT e NNH per le terapie, e valori predittivi e likelihood ratio per le tecniche diagnostiche). In alternativa la rubrica ospita contributi sintetici sull'uso di strumenti di base dell'EBM, delle risorse disponibili sul web ed altre innovazioni tecnologiche.

Linee guida

Una revisione critica o una presentazione di una o più linee guida o revisioni sistematiche su un argomento clinico, privilegiando la discussione sulle difficoltà di implementazione ed applicabilità delle raccomandazioni.

La parola ai genitori

Uno spazio riservato all'interazione tra pediatri e genitori. Ospita moduli informativi originali o tradotti da altre lingue riguardo i problemi clinici trattati dalla rivista, contributi originali sviluppati direttamente dai genitori come indagini di opinione, oppure discussioni su argomenti clinici e di EBM.

Consegna e revisione dei contributi

I contributi devono essere inviati alla redazione della rivista all'indirizzo email redazioneriap@gmail.com indicando la rubrica alla quale si vuole contribuire. Qualora per motivi editoriali (di stile e contenuto) si suggeriscano delle modifiche ai contributi, questi vengono restituiti all'autore e successivamente inviati alla casa editrice. Una volta ricevute dalla casa editrice le bozze impaginate dei contributi, queste verranno inviate via email agli autori, che avranno 4 giorni per poterle approvare ed inviare al direttore. In caso di mancato feedback dagli autori, la casa editrice procederà alla stampa. Il referente per gli autori è sempre il direttore della rivista.

Formato dei contributi

Tutti i contributi devono essere inviati con un file elettronico in formato word (o open office). Per il calcolo della lunghezza dei contributi riassunti nella tabella che segue, si raccomanda di utilizzare lo strumento "strumenti-conteggio parole" e leggere il numero di caratteri spazi inclusi di tutto il testo. A titolo di esempio una pagina ad interlinea singola scritta in carattere a corpo 12 Times New Roman conta circa 4700 caratteri spazi inclusi.

Il numero di caratteri orientativo per ciascuna rubrica è:

Rubrica	Numero di caratteri	Numero tabelle e/o figure
Edizione straordinaria	15.000-18.000	4
Più in dettaglio	15.000-18.000	4
La casella	10.000-12.000	
Click	4.000	3-4
Per voi giovani	10.000-12.000	2
La cassetta degli attrezzi	10.000-12.000	2-3
Linee guida	15.000-20.000	3-4
La parola ai genitori	10.000-12.000	2

Foto, figure e tabelle

Tutte le immagini che accompagnano un contributo devono essere corredate di una didascalia. Le tabelle e le figure devono avere un titolo e devono essere numerate, in modo da facilitare il riferimento nel testo. Le figure devono essere inviate in un file separato da quello di testo in formato JPG, TIFF o PPT.

Bibliografia

La bibliografia deve limitarsi ai riferimenti più rilevanti. Questi sono identificati nel testo con numeri arabi ed elencati alla fine del manoscritto in ordine di citazione. Il titolo dell'articolo deve essere in corsivo. Di seguito un esempio di bibliografia corretta:

Moher D, Schulz KF, Altman G. *The Consort statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials*. Lancet 2001;357:1191-4.

Quando gli autori non sono più di sei devono essere indicati tutti in bibliografia; se invece sono più di sei, si scrivono i nomi degli autori fino al sesto compreso, e si aggiunge et al. Ecco riportato un esempio:

Allen J Wilcox, Rolv Terje Lie, Kari Solvoll, Jack Taylor, D Robert McConaughy, Frank Åbyholm, et al. *Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study*. BMJ 2007;437:322-9.

Siamo clinici o ricercatori?



EDITORIALE

Traslazionale. Confessiamolo, questa parola non è facile da digerire. Eppure dovrebbe interessarci molto perché tocca un nervo scoperto: come fare a mettere in pratica le scoperte della ricerca di base nella pratica clinica. Facile? Per niente! Da una nuova scoperta alla sua applicazione pratica dopo la pubblicazione su una rivista scientifica passano in media 17 anni. Ma può andare anche peggio. Ad esempio la disponibilità di un vaccino efficace per la rosolia è del 1969, e quarant'anni dopo nel nostro paese vediamo ancora un numero elevato di casi di rosolia congenita (110 casi sospetti dal 2005 al 2008). Oppure pensate all'obesità. Sappiamo molto della genetica, della fisiologia, degli interventi comportamentali e farmacologici. Però il fenomeno è in forte aumento e ancora non abbiamo trovato un modo efficace per mettere a frutto le evidenze. Bisogna allora pensare ad accelerare e a rendere più efficiente il trasferimento delle conoscenze dalla scienza di base alla pratica clinica.

Questa è l'area della ricerca traslazionale. Eh già, perché una volta diffusa una raccomandazione, magari basata sull'evidenza, bisogna che chi lavora con i pazienti la conosca, che sia applicabile, che si possa fare nel proprio setting, che il paziente la accetti e che abbia una buona compliance. La possibilità di accedere alle conoscenze prodotte dalla ricerca, inoltre, si basa su un altro fattore, che è la capacità di farci delle domande (e di cercare quindi una risposta) ogni volta che facciamo una scelta diagnostica o terapeutica. E invece spesso, a dispetto del fatto che le evidenze cambiano con una rapidità inaudita, ci diciamo "Ma cosa vuoi che sia cambiato?", oppure ci barrichiamo dietro al fatto che non abbiamo tempo per mettere in discussione le nostre scelte o che magari ci dà fastidio ammettere la nostra ignoranza ... Metteteci anche che talvolta le ricerche originali non sono immediatamente applicabili alla routine quotidiana del clinico. Riusciremo a fare i pediatri al meglio?

Possiamo fare una cosa molto importante. Se ci poniamo delle domande entreremo in un terreno che viene quasi del tutto trascurato, che è quello delle domande che, allo stato dell'arte, non trovano risposta. Alla luce di questa osservazione, il paradigma della direzione unica dalla ricerca di base alla pratica clinica si capovolge. E diventa chiaro che la relazione tra la ricerca e la pratica clinica è bidirezionale. Che le domande alle quali il clinico non trova risposta sono una richiesta esplicita di affrontare il problema con un'attività di ricerca. A questo punto ci possono essere diverse soluzioni. La prima è che è necessario che la ricerca di base affronti il problema e fornisca nuove evidenze. La seconda è che invece le evidenze le può fornire il clinico con un minimo impegno. Sarà davvero utile trattare il bambino con una certa malattia con 2 farmaci piuttosto che con uno solo? Nessuna evidenza disponibile in merito? Si può fare uno studio. Ed i clinici che si sono posti la domanda hanno solo bisogno di un minimo supporto metodologico per condurlo. I risultati di questo approccio sono interessanti. Il primo è che finito il vostro studio potrete decidere serenamente come trattare i vostri pazienti. Il secondo è che forse i vostri risultati meriteranno di essere pubblicati. Il terzo è che magari ci prendete gusto e ne fate un altro. Ricerca clinica in pediatria, si chiama così? Ma allora non è un'attività che compete solo a chi sta in laboratorio, chiunque può dare un contributo. Si tratta di colmare il solco profondo tra clinici e ricercatori. A questo proposito negli USA c'è un ruolo a ponte tra le due attività (il *physician scientist*) che si tenta di rivalutare. Da noi si tenta di rispondere a questa esigenza con i dottorati. Ma è ovvio che chi fa il clinico non può trascurare competenze tipiche delle attività di ricerca (e viceversa) e che la ricerca la può fare anche il pediatra che lavora in ambulatorio o in ospedale. Qualunque sia la strada (anche per quelli che di studiare non hanno più tempo) ci sono due capacità che possono aiutarci moltissimo: saperci fare delle domande, e saper cercare (e selezionare) le risposte utili. Saper fare queste cose è una garanzia per il futuro, per la nostra soddisfazione e per aumentare la qualità delle cure. E pure per fare una ricerca che potrebbe avere un impatto immediato sulla pratica clinica. EBM? Sì, ma da protagonisti.

Alberto E. Tozzi
redazioneriap@gmail.com

RIAP

LE CELLULE T REG E L'ASMA

Una interessante review sulle cellule T reg e sul possibile ruolo che questa popolazione cellulare svolge nella patogenesi e forse nel trattamento dell'asma. L'aspetto del ruolo terapeutico di questa popolazione è evidenziato dall'osservazione che le terapie efficaci nelle malattie allergiche e nell'asma, come i glucocorticoidi e l'immunoterapia, sono associate con l'induzione o il recupero della funzione dei T reg. Gli autori illustrano il potenziale beneficio che potrebbe essere indotto da terapie che specificamente agiscono su questa popolazione cellulare.

Ryanna K, Stratigou V, Safinia N, et al. *Regulatory T cells in bronchial asthma*. *Allergy* 2009.

ESPOSIZIONE MATERNA AD ALLERGENI = ALLERGIA NEL BAMBINO?

L'effetto dell'esposizione materna agli allergeni durante la gravidanza sull'insorgenza di allergia nel bambino non è ancora stata chiarita. Questo studio esplora la relazione tra l'esposizione materna agli aeroallergeni e la quantità totale di IgE presenti nel sangue del cordone e il potenziale effetto indiretto della risposta immunitaria materna. Gli autori hanno studiato 301 coppie madre-bambino delle quali erano state raccolte informazioni su esposizioni prenatali e perinatali ad allergeni. Nel sangue del cordone venivano misurate le IgE totali e nel siero materno le IgE totali e specifiche. I risultati mostrano che l'alta esposizione materna prenatale agli acari della polvere è correlata ad un aumento delle IgE totali nel cordone. Un'elevata esposizione alle blatte invece non era associata ad un incremento di IgE nel cordone ma aveva una relazione indiretta con le IgE totali sieriche della madre. Gli autori concludono che l'esposizione prenatale ad allergeni può essere associata ai livelli di IgE anche se il meccanismo sembra essere allergene specifico.

Peters JL, Suglia SF, Platts-Mills TA, et al. *Relationships among prenatal aeroallergen exposure and maternal and cord blood IgE: project ACCESS*. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1041-6.

MYCOPLASMA PNEUMONIAE

Studi prospettici hanno suggerito che alcuni individui hanno una risposta persistente di tipo IgM all'infezione da *Mycoplasma pneumoniae* con una produzione relativamente bassa di IgG. La persistenza di un microrganismo negli individui che hanno un fenotipo allergico potrebbe rappresentare un fattore predisponente allo sviluppo dell'asma. Gli autori di questo studio esaminano la prevalenza dell'infezione da *Mycoplasma pneumoniae* e la risposta immune a questa infezione in un gruppo di bambini asmatici e in un gruppo di bambini normali. I due gruppi avevano un test alla PCR per *Mycoplasma pneumoniae* positivo in una proporzione simile. Le IgM specifiche erano anch'esse elevate in una percentuale simile di bambini nei due gruppi, ma una proporzione più alta di bambini normali aveva IgG specifiche. I test di stimolazione antigenica suggerivano anche una maggiore produzione di interferon gamma nei bambini normali con IgM elevate, mentre non c'era differenza tra gli asmatici per livello di IgM misurato. I risultati potrebbero suggerire che i bimbi asmatici hanno risposte umorali e cellulari all'infezione da *Mycoplasma pneumoniae* rispetto ai bambini normali.

Atkinson TP, Duffy LB, Pendley D, et al. *Deficient immune response to Mycoplasma pneumoniae in childhood asthma*. *Allergy Asthma Proc* 2009;30:158-65.

ASMA PERSISTENTE

Lo studio in questione esplora l'ipotesi che una graduale diminuzione della funzione polmonare nell'asma possa essere correlata a alterazioni cellulari e molecolari specifiche, oppure se il meccanismo possa dipendere da specifici genotipi. Il rimodellamento delle vie respiratorie sembrerebbe associato ad una persistenza dell'asma secondo le evidenze più recenti. Recenti evidenze indicherebbero che il trattamento corticosteroidico potrebbe condizionare la funzione immunomodulante delle cellule muscolari lisce dell'apparato respiratorio. Inoltre la combinazione di interferone e TNF-alfa rende le cellule muscolari lisce insensibili ai corticosteroidi. E' necessario sviluppare nuovi modelli cellulari e sperimentali allo scopo di predire la sensibilità ai corticosteroidi e ai broncodilatatori attraverso nuovi marcatori per il trattamento ottimale dell'asma persistente.

Panettieri Ra JR. Asthma persistence versus progression: does airway smooth muscle function predict irreversible airflow obstruction? *Allergy Asthma Proc* 2009;30:103-8.

MA QUESTI OMEGA 3 SERVONO?

Una recente revisione sistematica affronta l'annosa questione di un possibile effetto protettivo della supplementazione con acidi grassi omega 3 e omega 6 nei confronti delle malattie allergiche. La revisione vanta una ampia fonte di sorgenti informative per la ricerca bibliografica ed una metanalisi dei risultati estratti. Fanno parte della revisione 10 report attribuibili a 6 studi dei quali 4 confrontavano omega 3 con placebo e 2 omega 6 con placebo. Il rischio relativo aggiustato ottenuto nella metanalisi non ha messo in evidenza un beneficio da parte delle supplementazioni per la dermatite atopica, per l'asma, la rinite allergica e l'allergia alimentare. Questo risultato è in contrasto con altre evidenze sullo stesso argomento. Gli autori concludono che nonostante la popolarità di questo intervento è improbabile che questi supplementi abbiano un effetto preventivo nei confronti delle malattie allergiche.

Anandan C, Nurmatov U, Sheikh A. Omega 3 and 6 oils for primary prevention of allergic disease: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2009;64:840-8.

TALE MADRE TALE FIGLIO

Uno studio caso controllo indaga sulla relazione tra la severità e il controllo dell'asma durante la gravidanza e le caratteristiche cliniche dell'asma durante l'infanzia. Lo studio prende in esame i primi 10 anni di vita di una coorte di oltre 8000 bambini canadesi nati da madre con asma e di un gruppo di controllo. Dato che nello studio è stato possibile arruolare un numero elevato di soggetti (circa 3000 bambini con asma e 30.000 controlli) gli autori hanno anche valutato l'effetto confondente di ben 44 variabili. In confronto ai bambini la cui madre aveva un'asma lieve, quelli con una mamma con asma moderato-grave e scarsamente controllato durante la gravidanza avevano un rischio aumentato di presentare asma durante i primi 10 anni di vita. Gli autori, forti delle dimensioni dello studio, sottolineano che la storia clinica della madre durante la gravidanza rappresenta un determinante assodato della malattia nell'infanzia. Gli autori sottolineano anche come sia di conseguenza importante trattare opportunamente le donne in gravidanza per prevenire la malattia nella progenie.

Martel MJ, Rey E, Beauchesne MF, et al. Control and severity of asthma during pregnancy are associated with the incidence of asthma in the offspring: two-stage case-control study. *Eur Respir J* 2009.

Cellula T_H 17: un nuovo attore sulla scena della risposta immunitaria



INTRODUZIONE

Le cellule T helper CD4⁺ esprimenti IL-17, indicate in letteratura come T_H17, T_HIL-17 e T_H-infiammatorie¹, rappresentano una nuova linea di cellule T, che sta assumendo da qualche anno un ruolo di primo piano nello scenario immunologico.

Esse si trovano ad affiancare il binomio T_H1-T_H2, e sono distinte da queste cellule sia per l'ambiente citochinico responsabile del loro sviluppo che per il pattern di fattori espressi e quindi il tipo di risposta associata.

La maggior parte delle informazioni che abbiamo sono ricavate da studi, sempre più numerosi negli ultimi anni, di tali cellule in vitro e in vivo in modelli murini; è noto però che la differenziazione e lo sviluppo delle cellule T_H17 differisce molto tra il modello animale e quello umano^{2,3}.

Anche se i dati a disposizione a riguardo sono inferiori, è accertata la loro partecipazione in diverse patologie nell'uomo.

Alla luce di queste considerazioni, diventa importante conoscere quali sono i loro precursori e i loro meccanismi di differenziazione, da quali citochine stimolatorie e inibitorie sono regolate e quali sono i loro effetti. Ciò servirà a comprendere meglio il ruolo che potrebbero avere nelle varie malattie umane in cui sono coinvolte.

Sono implicate infatti in processi patologici importanti, quali la difesa contro le infezioni, l'autoimmunità, le malattie infiammatorie croniche e allergiche. Sembrerebbero giocare quindi un ruolo protettivo in quanto cellule mediante una risposta infiammatoria, ma allo stesso tempo in grado, in particolari condizioni, di danneggiare l'organismo stesso^{3,4}.

Inoltre è fondamentale approfondire lo studio di questa popolazione cellulare in quanto sconvolge il noto paradigma immunologico, secondo cui le malattie autoimmuni sono considerate T_H1-mediate e quelle allergiche T_H2-mediate.

Infine la conoscenza dei meccanismi molecolari in cui queste nuove cellule sono coinvolte ci permette di capire meglio la patogenesi di alcune malattie; ciò aprirà la strada in futuro a nuove terapie.

FINORA SAPEVAMO CHE...

Le cellule T helper CD4⁺ (T_H) sono essenziali regolatrici delle risposte immunitarie adattative e delle malattie infiammatorie.

Clementina Canessa
Alberto Vierucci
Chiara Azzari

Dipartimento di Pediatria,
Università di Firenze
Azienda Ospedaliero-
Universitaria A. Meyer,
Firenze

canessa@alice.it

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

In seguito all'attivazione da parte delle Antigen Presenting Cells (APC), vari tipi di cellule T helper CD4⁺ si sviluppano a partire dalle cellule T indifferenziate sotto l'influenza di segnali diversi, e si specializzano nella produzione di specifiche citochine.

Nel 1986 per la prima volta sono state individuate da Coffmann e Mosmann due linee cellulari distinte: cellule T helper tipo 1 (T_H1) e tipo 2 (T_H2)⁵. Le cellule T_H1 regolano l'immunità cellulare: attraverso la produzione di interferone γ (IFN- γ) e l'attivazione di macrofagi, mediano la protezione verso patogeni intracellulari (come *Mycobacterium tuberculosis*)⁶; sono responsabili inoltre delle risposte di ipersensibilità ritardata, come ad esempio l'intradermoreazione Mantoux e le reazioni da contatto da allergeni cutanei^{7,8}.

Le cellule T_H2 invece mediano l'immunità umorale e le risposte allergiche; inoltre attraverso la produzione di IL-4, IL-5 e IL-13, contribuiscono alla protezione da parassiti extracellulari^{1,6,9}.

In particolare IL-12, prodotta dalle APC, guida la differenziazione delle cellule T_H1 attraverso l'attivazione di Signaling Transducer and Activator of Transcription 4 (STAT4); l'IFN- γ prodotto dirige un meccanismo di segnalazione tradotto da STAT1, che attiva T-bet, responsabile dell'espressione di geni specifici T_H1.

Per la differenziazione delle cellule T_H2 è invece necessaria IL-4, prodotta dalle cellule T attivate; essa induce l'attivazione di STAT 6, promuove l'espressione di GATA-binding protein 3 (GATA3), che è essenziale per la differenziazione T_H2^{1,10} e la produzione della stessa IL-4. Queste due popolazioni distinte, deputate a funzioni diverse, sono in equilibrio l'una con l'altra, modulandosi negativamente a vicenda. Infatti IL-4 inibisce l'espressione di IFN- γ e viceversa¹¹; inoltre T-bet interagisce, inibendola, con GATA3¹².

Sono state descritte anche numerose categorie di cellule T regolatorie (Treg), in grado di controllare le risposte T effettrici: mentre le cellule Treg propriamente dette originano direttamente dai precursori timici, le cellule Treg inducibili (iTreg), le cellule Tr1 e le cellule T_H3 si differenziano a partire da precursori periferici delle cellule T helper, attraverso l'azione di citochine diverse, in particolare TGF- β , IL-2 e acido retinico (AR)^{7,13}.

T_H17: UNA NUOVA LINEA CELLULARE?

In questo contesto, numerosi lavori concordano nell'affermare che le cellule T CD4⁺ secernenti IL-17 rappresentino una linea cellulare infiammatoria distinta da quelle T_H1 e T_H2, la cui differenziazione a partire dai precursori indifferenziati durante la risposta immune è guidata da citochine e fattori di trascrizione specifici¹.

È infatti chiaramente dimostrato da due diversi studi che la differenziazione e la sopravvivenza di tali cellule sono regolate in modo totalmente indipendente dalle linee di cellule T helper finora note^{14,15}.

Anzi, in vitro la differenziazione di cellule CD4⁺ indifferenziate in cellule produttrici di IL-17 avviene efficacemente solo in assenza di citochine T_H1 e T_H2, in quanto fattori di trascrizione e citochine specifiche delle due classi principali di T helper regolano negativamente l'espressione di IL-17^{1,16}; cellule invece già differenziate in senso T_H17 sono insensibili agli effetti inibitori delle citochine T_H1 e T_H2^{14,15}.

Ciò significa che, dato il loro potente ruolo nell'infiammazione e nell'autoimmunità, in condizioni normali esiste un fine meccanismo mediato da citochine coinvolte nelle linee T_H1 e T_H2 che controlla, reprimendole, le cellule T_H17.

Non è ancora chiaro se le T_H17 siano a loro volta in grado di inibire lo sviluppo delle linee T_H1 e T_H2. È stato tuttavia osservato che IL-23, il cui ruolo è strettamente correlato a IL-17 o IL-17 stessa, possono sopprimere la differenziazione in senso T_H1 in presenza di IL-12 in vitro¹⁷ (Fig. 1).

L'ipotesi che rappresentino una linea distinta è supportata anche dal fatto che finora si è creduto che le cellule T_H2 avessero un ruolo protettivo, mentre le T_H1 fossero patologiche nelle malattie autoimmuni organo-specifiche; tuttavia il difetto di IFN- γ , di recettore di IFN- γ (IFN- γ R) o di IL-12 non annulla, anzi in alcuni casi favorisce, l'instaurarsi e la gravità di tali patologie nel modello murino.

Inoltre topi privi di IFN- γ , IFN- γ R o STAT1 sono molto suscettibili all'encefalite sperimentale autoimmune (EAE)^{18,19} e a uveite autoimmune²⁰. Ciò significa che probabilmente esiste un'altra linea cellulare coinvolta nella genesi dell'autoimmunità¹⁷.

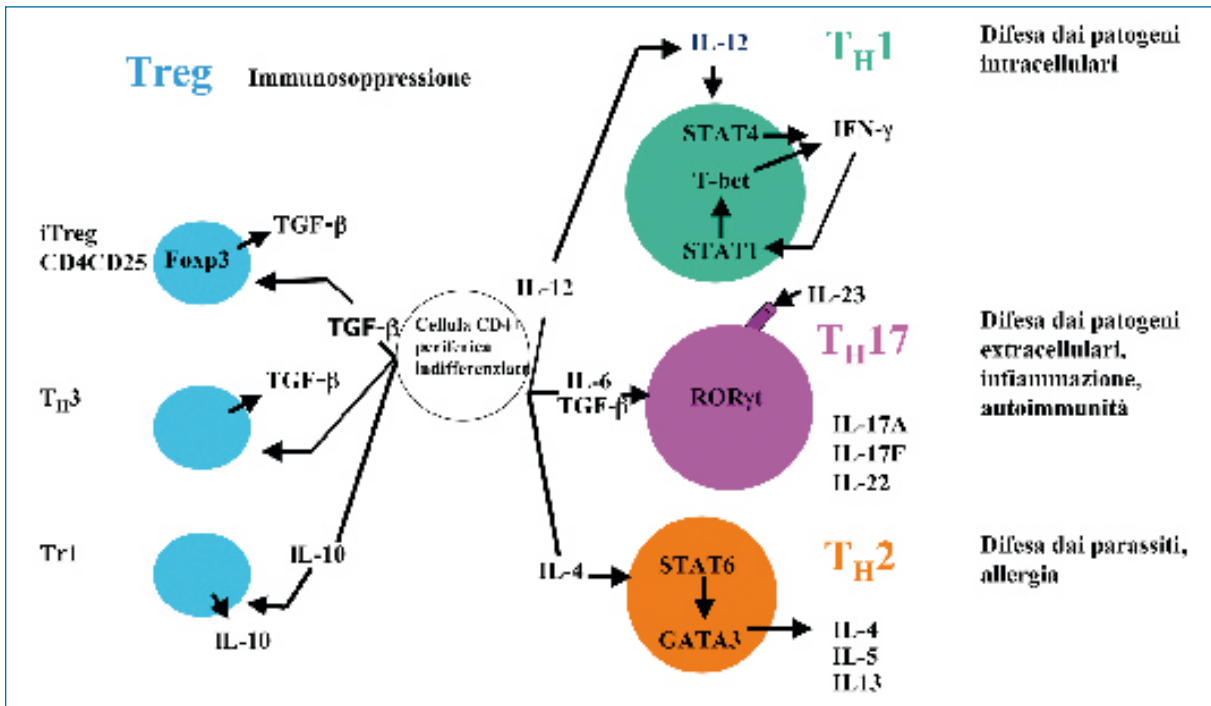


FIG. 1. Differenziazione dei linfociti CD4 in 3 categorie di cellule T effettrici (T_H1, T_H2 e T_H17) e cellule T regolatrici (da Bettelli et al., 2007⁷, mod.).

COSA FANNO LE CELLULE T_H17 NEL TOPO?

Le principali responsabili della differenziazione di queste cellule a partire da cellule T indifferenziate nel topo sono *Transforming Growth Factor β* (TGF-β) e IL-6: esse infatti, in associazione, aumentano l'espressione di IL-23R, il cui ligando IL-23 ne favorisce la sopravvivenza e lo sviluppo^{3 7 21 23}.

In questo contesto TGF-β ha un ruolo particolare. Esso promuove lo sviluppo delle cellule T_H17 e, inibendo T-bet e GATA3, sopprime la generazione di cellule T_H1 e T_H2²⁴. In tal modo, date le conseguenze della risposta T_H17, contribuisce alle malattie autoimmuni.

Allo stesso tempo, come già accennato, in assenza di IL-6 ma in presenza di IL-2, aumenta l'espressione del fattore di trascrizione FOXP₃ nelle cellule CD4⁺ CD25⁺, trasformandole in cellule T regolatorie "inducibili" (iTreg), che al contrario sopprimono la risposta immunitaria^{8 13}; stimola così la tolleranza immunologica. Inoltre induce la produzione di IgA a livello della mucosa intestinale.

Anche IL-6 ha una doppia funzione: essa promuove lo sviluppo della risposta T_H17, at-

traverso STAT3, e contemporaneamente è in grado di inibire l'induzione di cellule Treg FoxP₃ TGF-β-dipendente. Il suo ruolo pro-infiammatorio è confermato dal fatto che il trattamento dell'EAE-modello sperimentale della sclerosi multipla- con anticorpi anti- IL-6 migliora i sintomi e topi privi di IL-6 sono resistenti a tale patologia⁸.

Da questi dati risulta che la stessa cellula indifferenziata precursore può diventare cellula regolatoria della risposta immunitaria (Treg FoxP₃) o T_H17 proinfiammatoria, con ruoli quindi totalmente opposti, a seconda dell'ambiente citochinico in cui si trova²⁴.

(A questo proposito si veda Box 1: modello di difesa nella mucosa intestinale, ma valido anche per gli altri apparati, proposto da Cua et al.²⁴).

Sicuramente anche le molecole costimolatorie necessarie per il processo di differenziazione sono diverse da quelle richieste per le linee T_H1 e T_H2: cellule T CD4⁺ isolate da topi privi di fattori di trascrizione propri delle linee T_H1 e T_H2 mantengono la capacità di differenziarsi in vitro in cellule T_H17. Ciò significa che nessuno di questi è necessario per il

BOX 1

Durante l'omeostasi, in presenza di grandi quantità di TGF- β , dominano le cellule Treg, che sopprimono la risposta T_H1 e T_H2 , consentendo la permanenza di batteri commensali e proteggendo dalla autoimmunità; allo stesso tempo coesistono tante cellule produttrici IL-17 che mantengono la barriera mucosale.

In presenza di un'infezione della mucosa, le cellule dendritiche, tramite lo stimolo dei Toll like receptor, secernono IL-6 e IL-23 in abbondanza. La prima inibisce le cellule Treg e, insieme a TGF- β , promuove la differenziazione delle T_H17 ; queste, stimolate a loro volta dall'IL-23, promuovono una risposta infiammatoria tissutale contro i patogeni. Nell'ultima fase, giungono nella sede del danno le cellule T_H1 e T_H2 , precedentemente attivate nella milza e nei linfonodi, che attivano la funzione di killing macrofagico e promuovono la risposta anticorpale; inoltre, con la produzione di IL-4 e IFN- γ , reprimono la differenziazione e la funzione delle T_H17 . Quando l'infezione è risolta, tornano a prevalere le cellule Treg.

È allora facile comprendere che, se dopo un insulto infettivo permane un rilascio di IL-6, viene meno il meccanismo di tolleranza e s'instaura una risposta infiammatoria, la cui intensità e durata dipendono dalla produzione locale di IL-23.

Da questo modello s'intravede anche come la linea T_H17 sia coinvolta in una risposta infiammatoria innata immediata, e non specifica contro i patogeni infettivi, propria invece delle linee T_H1 e T_H2 .

processo, e che sono in causa fattori distinti. Finora è stato individuato un fattore specifico: Retinoic acid-related Orphan Receptor- γ t (ROR γ t). Esso è un recettore nucleare espresso solo nelle cellule ematopoietiche, in particolare dalle cellule linfocitarie fetali che partecipano alla formazione dei linfonodi e le placche di Peyer, delle cellule linfocitarie intestinali e dei timociti; è espressa anche dalle cellule T_H17 e dalle cellule produttrici IL-17 presenti nella lamina propria intestinale.

Numerosi dati sperimentali fanno pensare che contribuisca, in concerto con altri fattori, alla differenziazione di queste cellule nell'animale, ma sono necessarie altre ricerche per capire esattamente il suo ruolo ⁷.

E NELL'UOMO?

Lo sviluppo della linea T_H17 nell'uomo non corrisponde esattamente a quella del topo. Prima di tutto, TGF- β non induce la differenziazione, anzi la blocca, così come inibisce la produzione di IL-17 nelle cellule T umane; IL-1 β invece è un induttore della sintesi di IL-17.

Inoltre IL-6 da sola è una scarsa induttrice della differenziazione di cellule T_H17 , ma la combinazione di IL-6 e IL-1 β promuove la espressione di RORC2 (equivalente a ROR γ t del topo) e di tante cellule produttrici sia IL-17 che IFN- γ ^{2,3}.

Al contrario, IL-4, IL-12, IFN- γ , IL-27 sopprimono la differenziazione, così come l'espressione di citochine- T_H17 ³.

Anche il ruolo di IL-2 è diverso tra uomo e animale: nell'uomo infatti la neutralizzazione di IL-2 inibisce completamente lo sviluppo di cellule T_H17 , così come delle T_H1 e T_H0 ; ciò indica un suo probabile ruolo essenziale per la sopravvivenza delle cel T ³.

I dati su queste cellule nell'uomo sono ancora scarsi, tuttavia una prima caratterizzazione dettagliata è stata fornita dal gruppo di Acosta-Rodriguez.

Per definire meglio le cellule T_H17 umane, gli autori hanno volto l'attenzione sul fattore di trascrizione ROR γ t, recettore nucleare precedentemente citato richiesto per la differenziazione di tali cellule nel topo. Hanno concluso che nell'uomo l'espressione di tale fattore è ristretta alle cellule T della memoria produttrici IL-17, in particolare alle cellule CCR6⁺ CCR4⁺ ^{4,6}.

IL-23 LE INDUCE ...

IL-23 appartiene alla famiglia della IL-12, che è un importante regolatore della differenziazione in senso T_H1 ed è composta dalle subunità p35 e p40. IL-23 infatti è un eterodimero che contiene la stessa subunità p40 legata alla p19.

Anche i corrispondenti recettori hanno struttura simile: il recettore di IL-12 è composto da IL-12R β 1 e IL-12R β 2, mentre quello di IL-23 contiene IL-12R β 1 associato a IL-23R.

In corso di flogosi, essa è prodotta dalle cellule dendritiche attivate dall'antigene e dai macrofagi¹⁰.

Inizialmente si pensava che IL-23 fosse responsabile della differenziazione delle cellule T_H17.

L'ipotesi derivava dal fatto che l'espressione di IL-17 da parte delle cellule di topo CD4⁺ è fortemente indotta da IL-23¹⁷, e che topi difettosi di p19, dopo immunizzazione, mostrano una normale risposta T_H, ma una scarsa produzione di cellule produttrici IL-17.

Tuttavia IL-23R non è espresso sulle cellule T indifferenziate, ma in una sottopopolazione di cellule T CD4⁺ della memoria³; quindi questa citochina-almeno in vitro- ha solo la funzione di promuovere la sopravvivenza e favorire l'espansione di cellule T_H17 già differenziate^{3 7 21 22 23}. IL-23 è comunque necessaria per la funzione effettrice di queste cellule, infatti cellule T_H17 già differenziate, solo in presenza di questa

citochina mantengono il loro fenotipo di produttrici di IL-17; se ristimate invece con IL-2, diventano cellule T_H1 produttrici IFN- γ ²⁴.

Tuttavia ancora non sono univoche le opinioni degli studiosi, per cui saranno necessari ulteriori approfondimenti per fare chiarezza in merito al ruolo di questa citochina.

... E IL-27 LE INIBISCE

Come accennato, IL-27, altro membro della famiglia dell'IL-12, regola negativamente lo sviluppo delle cellule T_H17. È una citochina eterodimerica, composta dal gene 3 indotto dal virus Epstein-Barr e la catena p28.

Essa è legata anche all'IL-6: la subunità gp130 del recettore di IL-6 e la subunità WSX-1 formano il recettore di IL-27 (IL-27 R), espresso sulle cellule del sistema immunitario.

Contribuisce alla polarizzazione in senso T_H1, in quanto aumenta l'espressione di T-bet e della catena β 2 di IL-12R; allo stesso tempo riduce l'espressione di GATA3, specifico della risposta T_H2⁷.

Studi recenti hanno poi dimostrato che può anche limitare entrambe le risposte T_H1 e T_H2,

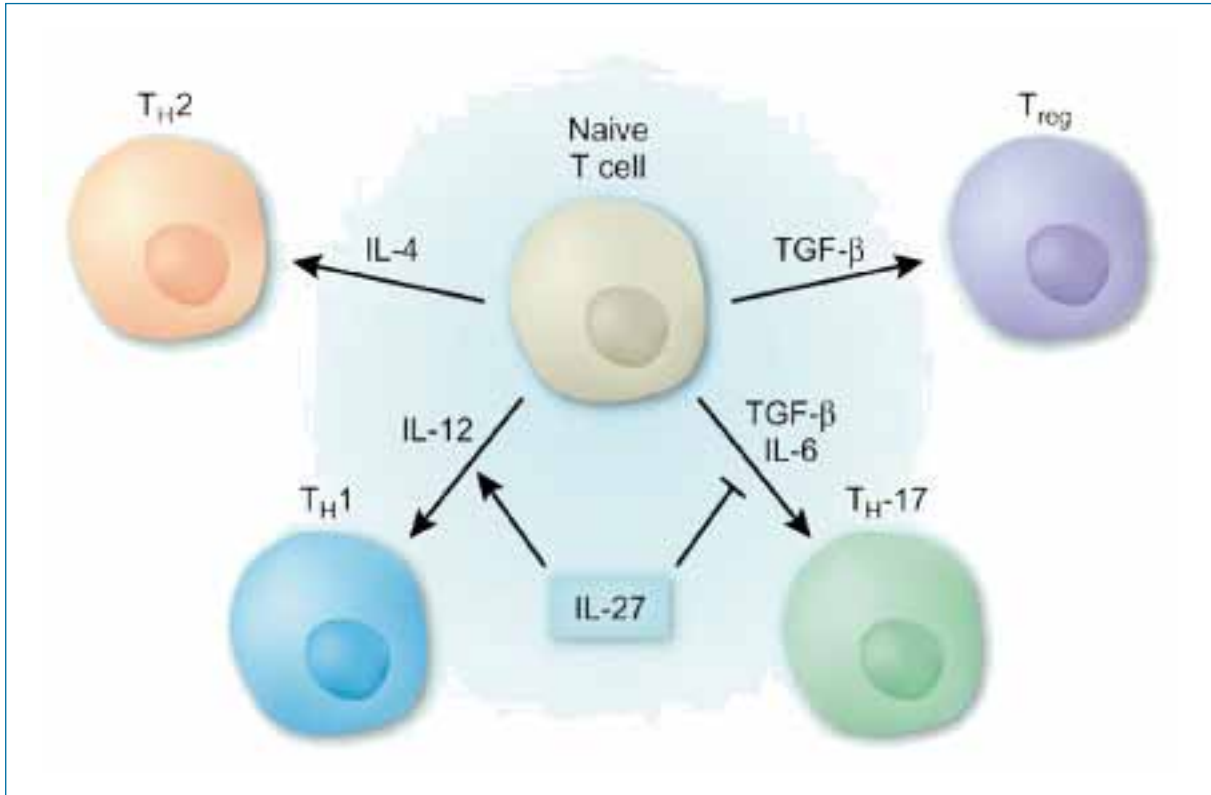


FIG. 2.

Effetti di IL-27 sulla differenziazione della cellula T CD4⁺ (da Colgan et al., 2006⁴⁰, mod.).

coinvolte nella resistenza a varie infezioni parassitarie: infatti topi carenti di IL-27R sviluppano un'esagerata risposta T helper durante la fase acuta di toxoplasmosi, morbo di Chagas, leishmaniosi, e infestazione da elminti²⁵.

Da sola, è in grado di inibire la differenziazione T_H17 innescata da IL-6 e TGF- β nel topo; quindi, pur essendo legate dalla condivisione di un componente recettoriale, IL-6 e IL-27 hanno effetti opposti. Per il suo effetto soppressivo su queste cellule è richiesto STAT1, anche se ancora non è noto il meccanismo esatto^{7 25} (Fig. 2).

QUALI CITOCINE PRODUCONO?

Nell'uomo, le cellule T_H17 si distinguono dalle linee cellulari note anche per il fenotipo di citochine prodotte; queste appartengono infatti alla famiglia della IL-17, che comprende IL-17 (nota anche come IL-17A), IL-17B, IL-17C, IL17D, IL-17E (nota anche come IL-25) e IL-17F¹⁷.

Secondo altri autori, producono anche IL-22²³⁷ - che invece non sempre è espressa nel topo -, IL-26, IFN- γ e la chemochina CCL20³. Nessun gruppo dimostra invece la produzione di IL-21 dalle cellule T_H17 umane; questa è prodotta solo nel topo, dove è anche induttrice delle cellule stesse¹³.

IL-17

IL-17 è la citochina che svolge il ruolo principale. Il suo recettore è distribuito in tutti i tessuti e quando si lega al ligando, induce l'attivazione del *Nuclear Factor-kB* (NF-kB) e la via di signaling di JUN amino-terminal kinase (JNK) in un modo dipendente dal *Tumour Necrosis Factor Receptor* (TNFR) associato al TRAF6¹.

Essa è espressa anche nelle cellule T CD8+, cellule T $\gamma\delta$ e neutrofili, con ruolo incerto. Queste ultime due popolazioni la producono rapidamente nella prima fase della risposta alle infezioni, quindi probabilmente regola la risposta infiammatoria innata come l'infiltrazione di neutrofili e macrofagi nei tessuti infetti.

IL-17 agisce in vitro come potente stimolo infiammatorio. Presenta attività pleiotropiche, tra l'induzione dell'espressione di citochine proinfiammatorie (IL-6, TNF- α , NOS-2, IL-1 β , IL-8,

MCP-1)^{26,27}, in sinergia con TNF²⁸, di ligandi per chemochine (CXCL₁, CXCL₂, CXCL₅, CCL₂ e CCL₅), metalloproteasi di matrice (MMP3 e MMP13) e G-CSF²⁹ da parte di fibroblasti, cellule endoteliali, macrofagi, osteoblasti e cellule epiteliali di topo¹⁴; in particolare, grazie all'azione di CXCL2 e G-CSF, contribuisce al reclutamento di neutrofili; aumenta l'espressione di ICAM-1 e HLA-DR su cheratinociti³⁰, induce l'espressione di iNOS e COX2 sui condrociti³¹ e del fattore di differenziazione degli osteoclasti (ODF) sugli osteoblasti³². Agisce sulle cellule T come costimolatore³³, promuove l'allorgetto attraverso la promozione della maturazione delle CD³⁴ e promuove il rigetto del tumore mediante l'attivazione delle Natural Killer^{17 10 36}.

Anche in vivo questa citochina si è dimostrata d'importanza cruciale nella regolazione dei processi infiammatori¹.

CONCLUSIONI

Dagli studi sopra riportati emerge che la cellula T_H17 rappresenta un nuovo attore sulla scena della risposta T helper: essa si affianca al modello classico T_H1-T_H2, in quanto si differenzia grazie a stimoli esclusivi ed esprime un pattern citochinico specifico. Da questi dati si intravede anche il ruolo centrale che potrebbe assumere in numerosi processi, non solo di difesa ma anche patologici per l'organismo stesso.

Tuttavia rimangono molti lati oscuri delle sue funzioni, ancora da chiarire: non è noto ad esempio se la differenziazione di queste cellule o dell'espressione di particolari citochine sia sottoposta ad un controllo genetico, elemento che sarebbe importante conoscere per comprendere se esiste una certa suscettibilità a determinate infezioni o malattie autoimmuni legata a polimorfismi di determinati geni.

Riguardo al controllo a cui le cellule T_H17 sono sottoposte, non è noto poi se IL-23 rappresenta uno stimolo esclusivo solo di questa linea cellulare o induce l'attività di altre, e viceversa se esiste una produzione di IL-17 indipendente da IL-23^{1 13}.

Infine, è giusto considerare che, anche se la scoperta dell'IL-17 ha ribaltato il paradigma T_H1-T_H2 apportando numerose novità nel-

lo scenario immunologico, ci sono ancora tantissime citochine e molecole che probabilmente agiscono in concerto con le cellule T_H17 , come la *High Mobility Group Box-1* (HMGB-1) e l'osteopontina, la cui funzione è ancora da definire³⁷⁻³⁹.

Quindi in futuro sicuramente il ruolo delle T_H17 sarà ulteriormente definito.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Chen Dong C. *Diversification of T-helper-cell lineages: findings the family root of IL-17 producing cells*. Nat Rev Immunol 2006;6:329-33.
- 2 Acosta-Rodriguez EV, Napolitani G, Lanzavecchia A, Sallusto F. *Interleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells*. Nat Immunol 2007;8:942-9. Epub 2007 Aug 5.
- 3 Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, McKenzie BS, Blumenschein M, Mattson JD, et al. *Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells*. Nat Immunol 2007;8:950-57. Epub 2007 Aug 5.
- 4 Bird L. *T cells: Human T_H17 cells take center stage*. Nat Rev Immunol 2007;7:413.
- 5 Mosmann TR, Coffman RL. *TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties*. Annu Rev Immunol 1989;7:145-73.
- 6 Acosta-Rodriguez EV, Rivino L, Geginat J, Jarrosay D, Gattorno M, Lanzavecchia A, et al. *Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells*. Nat Immunol 2007;8:639-46. Epub 2007 May 7.
- 7 Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. *T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity*. Nat Immunol 2007;8:345-50.
- 8 Steinman L. *A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage*. Nat Med 2007;13:139-45. Erratum in: Nat Med. 2007;13:385.
- 9 Romagnani S. *The role of lymphocytes in allergic disease*. J Allergy Clin Immunol 2000;105:399-408.
- 10 Iwakura Y, Ishigame H. *The IL-23/IL-17 axis in inflammation*. J Clin Invest 2006;116:1218-22.
- 11 Nakamura T, Kamogawa Y, Bottomly K, Flavell RA. *Polarization of IL-4- and IFN-gamma-producing CD41 T cells following activation of naive CD41 T cells*. J Immunol 1997;158:1085-94.
- 12 Hwang ES, Szabo SJ, Schwartzberg PL, Glimcher LH. *T helper cell fate specified by kinase-mediated interaction of T-bet with GATA-3*. Science 2005;307:430-3.
- 13 Laurence A, O'Shea JJ. *T(H)-17 differentiation: of mice and men*. Nat Immunol 2007;8:903-5.
- 14 Park H, Li Z, Yang XO, Chang SH, Nurieva R, Wang YH, et al. *A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17*. Nat Immunol 2005;6:1133-41. Epub 2005 Oct 2.
- 15 Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. *Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages*. Nat Immunol 2005;6:1123-32. Epub 2005 Oct 2.
- 16 Fujiwara M, Hirose K, Kagami S, Takatori H, Wakashin H, Tamachi T, et al. *T-bet inhibits both TH2 cell-mediated eosinophil recruitment and TH17 cell-mediated neutrophil recruitment into the airways*. J Allergy Clin Immunol 2007;119:662-70.
- 17 Nakae S, Iwakura Y, Suto H, Galli SJ. *Phenotypic differences between Th1 and Th17 cells and negative regulation of Th1 cell differentiation by IL-17*. J Leukoc Biol 2007;81:1258-68. Epub 2007 Feb 16.
- 18 Tran EH, Prince EN, Owens T. *IFN-gamma shapes immune invasion of the central nervous system via regulation of chemokines*. J Immunol 2000;164:2759-68.
- 19 Bettelli E, Sullivan B, Szabo SJ, Sobel RA, Glimcher LH, Kuchroo VK. *Loss of T-bet, but not STAT1, prevents the development of experimental autoimmune encephalomyelitis*. J Exp Med 2004;200:79-87.
- 20 Jones LS, Rizzo LV, Agarwal RK, Tarrant TK, Chan CC, Wiggert B, et al. *IFN-gamma-deficient mice develop experimental autoimmune uveitis in the context of a deviant effector response*. J Immunol 1997;158:5997-6005.
- 21 Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, Locksley RM, Stockinger B. *TGF beta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells*. Immunity. 2006;24:179-89.
- 22 Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, et al. *Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells*. Nature 2006;441:235-8. Epub 2006 Apr 30.
- 23 Mangan PR, Harrington LE, O'Quinn DB, Helms WS, Bullard DC, Elson CO, et al. *Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage*. Nature 2006;441:231-4. Epub 2006 Apr 30.
- 24 Cua DJ, Kastelein RA. *TGF-beta, a 'double agent' in the immunopathology war*. Nat Immunol 2006;7:557-9.
- 25 Stumhofer JS, Laurence A, Wilson EH, Huang E, Tato CM, Johnson LM, et al. *Interleukin 27 negatively regulates the development of interleukin 17-producing T helper cells during chronic inflammation of the central nervous system*. Nat Immunol 2006;7:937-45. Epub 2006 Aug 13.
- 26 Fossiez F, Banchereau J, Murray R, Van Kooten C, Garrone P, Lebecque S. *Interleukin-17*. Int Rev Immunol 1998;16:541-51.
- 27 Jovanovic DV, Di Battista JA, Martel-Pelletier J, Jolicoeur FC, He Y, Zhang M, et al. *IL-17 stimulates*

- the production and expression of proinflammatory cytokines, IL-beta and TNF-alpha, by human macrophages. *J Immunol* 1998;160:3513-21.
- ²⁸ Gaffen SL, Kramer JM, Yu JJ, Shen F. *The IL-17 cytokine family*. *Vitam Horm* 2006;74:255-82.
- ²⁹ Schwarzenberger P, Huang W, Ye P, Oliver P, Manuel M, Zhang Z, et al. *Requirement of endogenous stem cell factor and granulocyte-colony-stimulating factor for IL-17-mediated granulopoiesis*. *J Immunol* 2000;164:4783-9.
- ³⁰ Albanesi C, Cavani A, Girolomoni G. *IL-17 is produced by nickel-specific T lymphocytes and regulates ICAM-1 expression and chemokine production in human keratinocytes: synergistic or antagonist effects with IFN-gamma and TNF-alpha*. *J Immunol* 1999;162:494-502.
- ³¹ Shalom-Barak T, Quach J, Lotz M. *Interleukin-17-induced gene expression in articular chondrocytes is associated with activation of mitogen-activated protein kinases and NF-kappaB*. *J Biol Chem* 1998;273:27467-73.
- ³² Kotake S, Udagawa N, Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, et al. *IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis*. *J Clin Invest* 1999;103:1345-52.
- ³³ Yao Z, Painter SL, Fanslow WC, Ulrich D, Macduff BM, Spriggs MK, et al. *Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells*. *J Immunol* 1995;155:5483-6.
- ³⁴ Antonysamy MA, Fanslow WC, Fu F, Li W, Qian S, Troutt AB, et al. *Evidence for a role of IL-17 in organ allograft rejection: IL-17 promotes the functional differentiation of dendritic cell progenitors*. *J Immunol*. 1999;162:577-84.
- ³⁵ Hirahara N, Nio Y, Sasaki S, Takamura M, Iguchi C, Dong M, et al. *Reduced invasiveness and metastasis of Chinese hamster ovary cells transfected with human interleukin-17 gene*. *Anticancer Res* 2000;20:3137-42.
- ³⁶ Nakae S, Komiyama Y, Nambu A, Sudo K, Iwase M, Homma I, et al. *Antigen-specific T cell sensitization is impaired in IL-17-deficient mice, causing suppression of allergic cellular and humoral responses*. *Immunity* 2002;17:375-87.
- ³⁷ Lotze MT, Tracey K. *High-mobility group box protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal*. *Nat Rev Immunol* 2005;5:331-42.
- ³⁸ Shinohara ML, Jansson M, Hwang ES, Werneck MB, Glimcher LH, Cantor H. *T-bet-dependent expression of osteopontin contributes to T cell polarization*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:17101-6.
- ³⁹ Hur E, Youssef S, Haws ME, Zhang SY, Sobel RA, Steinman L. *Osteopontin induced relapse and progression of autoimmune brain disease via enhanced survival of activated T cells*. *Nat Immunol* 2006;8:74-83.
- ⁴⁰ Colgan J, Rothman P. *All in the family: IL-27 suppression of T_H17 cells*. *Nat Immunol* 2006;7:899-901.



Cellula T_H17: un nuovo attore sulla scena della risposta immunitaria



In questa pagina cercheremo di darvi qualche suggerimento su come sfruttare le funzionalità della RIAP online. Come sempre, vi invitiamo a visitare le pagine elettroniche della rivista e a contribuire alla condivisione di materiale che può essere di interesse per tutti i lettori. Periodicamente sulla RIAP online troverete un sondaggio su argomenti di attualità. I risultati di tutti i sondaggi rimangono consultabili ad oltranza.

IN QUESTO NUMERO VI ILLUSTRIAMO CONNOTEA

Nella pagina "Crea e condividi" avrete notato un link a questo servizio che è stato inventato dalla redazione della prestigiosa rivista Nature come mezzo per condividere tra i lettori i riferimenti e i commenti relativi a studi pubblicati su vari argomenti. Il meccanismo è quello di creare un archivio elettronico completamente aperto e condiviso con i lettori della RIAP. Chiunque, entrando attraverso l'apposito link, potrà aggiungere o commentare riferimenti bibliografici che potranno essere interessanti per gli altri lettori. Il servizio non si limita tuttavia alla possibilità di archiviare articoli scientifici: si possono archiviare anche libri e pagine web. Connotea consente inoltre di eseguire un'altra operazione che in gergo viene chiamata "social tagging". A ciascun riferimento registrato è possibile aggiungere una o più parole chiave. La scelta della parola chiave (tag) non viene fatta sulla base di criteri predeterminati, ma a completa discrezione dell'utente. Questo meccanismo allarga le possibilità di ricerca di qualsiasi utente attraverso l'uso del motore di ricerca incorporato.

COME SI USA

Facendo click sull'icona di Connotea venite indirizzati alla pagina del sistema. Se il sistema non vi riconosce (potete usare questa opzione dopo il primo avvio), fornite le credenziali della RIAP: la user name è *redazioneriap* e la password è *connotea*. Al centro dello schermo a sinistra oppure in alto a destra sulla barra rossa c'è il link "My library". A questo punto siete nell'archivio della RIAP. Potete consultare gli articoli già presenti facendo click sul titolo. Dove possibile questi link conducono al documento originale o alla pagina web nella quale sono descritti. Per ognuna delle voci relative a un documento, se fate click su edit, è possibile aggiungere o modificare le parole chiave (tag) ed aggiungere o modificare un commento. Se volete aggiungere un nuovo documento, articolo, libro, o pagina web, fate click su "Add a bookmark". Nel primo campo vi viene richiesto di copiare l'indirizzo web nel quale si trova il documento. Potete poi aggiungere tag e commenti e salvare prima di uscire.

Non ci sono limiti di spazio all'uso di questo servizio che (almeno finora!) è completamente gratuito. Connotea permette anche di utilizzare altre funzioni che potete esplorare autonomamente. Sicuramente i lettori potranno attivamente partecipare alla costruzione di un archivio di lavori scientifici della RIAP. Ed usarlo personalmente quando vogliono.



A cura della
Commissione di
Diagnostica Immuno-
allergologica della SIAIP

Alberto Martelli¹
(coordinatore)

Claudia Alessandri²
Roberto Berni Canani³
Franco Borghesan⁴
Paolo Matricardi⁵
Paolo Pigatto⁶
Lamberto Reggiani⁷

¹ Melloni Pediatria, Milano;

² Centro di Allergologia
Clinica e Sperimentale,
IDI-IRCCS, Roma;

³ Dipartimento di Pediatria,
Università Federico II,
Napoli;

⁴ Dipartimento di Medicina
di Laboratorio, Padova;

⁵ Dipartimento di
Pneumologia ed
Immunologia Pediatrica,
Ospedale Charité, Berlino;

⁶ IRCCS Ospedale Galeazzi
e Università di Milano;

⁷ Pediatria di Famiglia, Imola

Ha collaborato alla
stesura del manoscritto
anche **Stefania Ruotolo**,
Dipartimento di Pediatria,
Università Federico II,
Napoli

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

La diagnosi del deficit nutrizionale nel bambino con allergia alimentare

Il trattamento tradizionale delle allergie alimentari (AA) si basa sull'esclusione dalla dieta degli alimenti che hanno indotto i sintomi. Come ogni atto medico anche la prescrizione di una dieta di eliminazione presenta dei possibili rischi, tra questi il deficit nutrizionale è sicuramente uno dei più rilevanti per le significative conseguenze a medio e lungo termine per la salute del bambino. Il deficit nutrizionale può riguardare un complessivo scarso apporto di calorie, una non corretta ripartizione delle calorie tra i principali nutrienti o solo una inadeguata assunzione di micronutrienti. Oltre ai rischi di malnutrizione, una dieta di eliminazione, soprattutto quando i cibi da evitare sono numerosi, può determinare un notevole disagio psicologico per il paziente e la sua famiglia, con alterazione delle dinamiche relazionali familiari, isolamento sociale e sviluppo di iperprotezione nei confronti del bambino. Infine molti regimi dietetici restrittivi presentano un alto costo economico per la famiglia. Da quanto detto ne deriva l'importanza di un approccio multidisciplinare al bambino con AA e la necessità di attuare un attento programma di follow up che preveda una valutazione periodica non solo di tipo clinico-allergologico ma anche nutrizionale ¹⁻⁷.

CASO CLINICO

Andrea, 11 mesi, presenta diarrea da circa 5 settimane. I genitori segnalano inoltre rallentamento della crescita staturale-ponderale negli ultimi 2 mesi. Andrea è stato allattato esclusivamente al seno fino a 6 mesi, poi dopo lo svezzamento ha iniziato ad assumere latte in formula. I genitori riferiscono che il fratello maggiore ha presentato nei primi anni di vita allergia alle proteine del latte vaccino (APLV). All'esame clinico il bimbo presenta un rapporto peso/altezza inferiore al 5° percentile. Vengono praticati skin prick test e atopy patch test per i principali allergeni alimentari (latte, uovo, frumento, riso, pesce): i primi risultano negativi, mentre i secondi evidenziano una chiara positività per latte vaccino intero. Sulla base dell'anamnesi familiare, della storia clinica e dei test di screening allergologici si pone un sospetto diagnostico di AA e si decide di iniziare un tentativo di dieta di esclusione senza proteine del latte vaccino, programmando una rivalutazione clinica con eventuale test di provocazione orale dopo 3-4 settimane. Al successivo controllo dopo 28 giorni i genitori riferiscono un inequivocabile miglioramento dell'alvo, ma il peso di Andrea risulta stazionario.

A questo punto possiamo considerare 3 ipotesi possibili:

1. Andrea non è allergico al latte, ma ha un altro problema clinico (Tab. I);
2. Andrea non è allergico solo al latte, ma anche ad altri allergeni alimentari;
3. Andrea è allergico al latte, ma la sua crescita non è migliorata perché, per una dieta di esclusione non corretta ha ingerito un quantitativo di calorie insufficiente.

Il caso di Andrea viene approfondito e vengono escluse le principali patologie in diagnosi differenziale. Contemporaneamente si decide di valutare lo stato nutrizionale del bimbo (Tab. II). Dagli esami effettuati e dalla compilazione del diario alimentare di 3 giorni appare evidente uno stato di lieve malnutrizione associato ad un apporto di calorie e nutrienti deficitario per età e peso corporeo. Viene fornito ai genitori un intervento nutrizionale mirato a perfezionare la dieta del bimbo sostituendo gli alimenti che non gradisce

e/o che non può assumere con altri, fino ad ottenere uno schema dietetico bilanciato. Al successivo controllo dopo 2 settimane: benessere clinico ed aumento del peso corporeo di 450 g.

DISCUSSIONE

Il caso descritto è piuttosto comune nella pratica pediatrica. Le problematiche relative allo stato nutrizionale del bambino con AA sono di duplice natura: da una parte un eventuale interessamento intestinale può determinare scarso assorbimento o perdita di nutrienti in grado di influenzare negativamente la crescita del bambino, dall'altra la terapia di queste condizioni si basa su una dieta di eliminazione che molto spesso vede coinvolti alimenti di elevato valore nutrizionale quali latte, uova, frumento, soia, riso e pesce⁸⁹. Per tali motivi la dieta di eliminazione se non correttamente prescritta e/o eseguita può determinare problemi nutrizionali anche severi.

I DRI (*Dietary Reference Intake*) sono dei valori di riferimento degli apporti di energia e dei singoli nutrienti calcolati in modo da prevenire deficit nutrizionali e ridurre i rischi di patologie croniche come l'osteoporosi. I fabbisogni calorici sono calcolati in base alla superficie corporea, al peso e all'età, senza trascurare il ritmo di crescita, la sensazione di benessere e di sazietà del soggetto. Il fabbisogno calorico giornaliero è di circa 80-120 kcal/kg nel primo anno di vita, con diminuzioni di circa 10 kcal/kg per ciascun triennio successivo. Periodi di rapida crescita e la pubertà richiedono un aumentato apporto di calorie. Nei primi mesi di vita la suddivisione delle calorie è la seguente: il 9-15% circa delle calorie viene fornito dalle proteine, il 45-55% dai carboi-

TAB. I.

La diagnosi differenziale nel bambino con sospetta AA e sintomi gastrointestinali.

Da Berni Canani et al., 2008⁹, mod.

TAB. II.

Principali strumenti utili per la valutazione dello stato nutrizionale nel bambino con AA.

Antropometria ed esame clinico	Peso, Altezza, Rapporto Peso/Altezza, Indice di Massa Corporea (BMI), Circonferenza Cranica (età < 2 aa), calcolo dei percentili, calcolo degli Z-scores, plica tricipitale
Esami laboratoristici	Proteine totali, albumina, prealbumina, transferrina e proteina legante il retinolo (RBP), colesterolo totale, trigliceridi, emocromo, tempo di protrombina, sideremia, ferritina, calcio, fosforo, vitamina A, vitamina D, vitamina E
Valutazione dietetica	Questionario delle 24 ore (24 h dietary recall) Diario alimentare di 3 giorni

drati e il 35-45% dai grassi. Nel bambino più grande, il 10-12% dovrebbe essere assunto come proteine, il 55-60% come carboidrati e circa il 30% come lipidi. Nell'ambito dei lipidi, il 3-4% delle calorie introdotte da un bambino dovrebbe essere sotto forma di ac.grassi essenziali, ac.grassi insaturi (ac.linoleico o omega-6 e ac.linolenico o omega-3) così denominati per l'incapacità dell'organismo umano a sintetizzarli *de novo*. Diete che contengono meno dell'1-2% delle calorie sotto forma di ac.linoleico richiedono un consumo calorico superiore per ottenere una crescita adeguata, e risparmiare all'ac. linoleico (assunto in quantità inferiori) un destino catabolico pro-energetico. I grassi della dieta oltre a fornire calorie, servono per l'assorbimento delle vitamine liposolubili. Un apporto di lipidi inferiore al 20% delle calorie totali può esporre a deficit di vitamina E, nonché di ac. grassi essenziali (ac. alfa-linolenico e ac.linoleico). Nei bambini con AA l'apporto di lipidi può essere compromesso a causa delle restrizioni dietetiche: l'aggiunta di oli vegetali può essere necessaria per coprire il fabbisogno di lipidi e di ac. grassi essenziali. Per quanto concerne le proteine, gli alimenti contenenti i più comuni allergeni alimentari sono anche risorse proteiche importanti (latte, uova, soia, pesce). Nella prescrizione di una dieta di eliminazione è importante non solo considerare la quantità di proteine presenti, ma anche la loro qualità: circa il 60-70% delle proteine dovrebbe essere di elevato valore biologico (nel caso del latte materno si ha il massimo di valore di utilizzazione proteica pro-anabolica). I carboidrati dovrebbero rappresentare dal 45 al 65% delle calorie totali, ma non più del 25% dovrebbe derivare da cibi con zuccheri semplici aggiunti. Le difficoltà nel coprire il fabbisogno di carboidrati si osservano soprattutto nei pazienti con allergia ai cereali (frumento, riso). Da un punto di vista nutrizionale il frumento fornisce carboidrati e micronutrienti quali tiamina, niacina, riboflavina, ferro e folati e l'eliminazione dei prodotti contenenti frumento ha un grande impatto nella dieta del bambino. Le maggiori alternative al frumento sono il riso, mais, avena, orzo, segale, miglio. Tuttavia esiste una cross-reattività tra i cereali e il bambino, con allergia al frumento,

che può spesso presentare reattività clinica anche verso altri cereali ¹⁰.

I bambini con APLV o con AA multiple sono più a rischio di un apporto non adeguato di calcio rispetto ai coetanei non allergici alle PLV ⁵. L'esclusione dalla dieta del latte ed i suoi derivati è correlato a una densità di mineralizzazione ossea inferiore e ad maggiore rischio di fratture nel periodo dell'infanzia e dell'adolescenza ¹¹. Tali rischi sono facilmente prevenuti dall'utilizzo corretto di formule fortificate con calcio. È pertanto fondamentale accertarsi che il latte vaccino venga sostituito con un alimento ipoallergenico adeguato dal punto di vista nutrizionale ed assunto in quantità adeguate. Il latte oltre ad essere una delle principali fonti di proteine della dieta del bambino, in particolare nel primo anno di vita, contiene anche calcio, vitamina D, fosforo, vitamina A, B2 (riboflavina) e B12. In alternativa il calcio è contenuto anche in molte verdure, nei legumi, nella soia e derivati; il fosforo nel pesce e nel pollame; la vitamina D nelle uova, nel fegato e nell'olio di pesce; la vitamina A nelle uova, nel fegato, nelle verdure a foglia verde e negli ortaggi, quali carote, zucca; la vitamina B2 nella verdura a foglia verde e nei cereali; la vitamina B12 nelle uova, pollame, pesce ⁹. Per quanto concerne in particolare la vitamina D, a tutt'oggi anche nei paesi industrializzati vengono riportati casi di rachitismo in bambini con APLV che non avevano ricevuto un'adeguata supplementazione ⁷. Alcuni casi clinici descrivono come conseguenze di diete di eliminazione inappropriate e/o di un non corretto follow up in seguito a diagnosi di AA: ritardo di crescita staturponderale, deficit di minerali e di vitamine e, in casi estremi, kwashiorkor ²⁻⁸. In bambini di età inferiore ai 4 anni con APLV sono stati riportati bassi livelli di input calorico, crescita staturponderale rallentata e alterazioni biochimiche, in particolare livelli sierici inferiori alla norma di pre-albumina, zinco e ferro, con livelli superiori alla norma di transferrina, quali segni laboratoristici di una nutrizione non adeguata ^{3,6}. Uno studio prospettico, condotto in Italia su 86 bambini con AA, ha confermato i dati presenti in letteratura, riguardanti il comune riscontro di deficit nutrizionali nei bambini a dieta di eliminazione. I dati riportati

mostrano la validità e l'efficacia dell'intervento nutrizionale nel correggere gli apporti carenti di energia e nutrienti, e nel determinare un miglioramento dei parametri auxologici⁸. Esiste dunque un bilancio estremamente delicato fra i benefici e i rischi di una dieta di eliminazione. Evitare l'esposizione all'allergene è importante per abolire la sintomatologia, ma è fondamentale permettere una regolare crescita del bambino e garantire un apporto nutrizionale quantitativamente e qualitativamente corretto. Gli studi citati, ma anche la comune pratica clinica enfatizzano l'importanza di un approccio multidisciplinare al bambino con allergia alimentare e la necessità di standardizzare il programma di follow up di questi pazienti, che comprenda, oltre a una rivalutazione diagnostica periodica per stabilire l'eventuale acquisizione della tolleranza, anche una valutazione nutrizionale per prevenire o correggere tempestivamente errori dietetici. L'accrescimento ponderale è l'indice più sensibile dell'adeguatezza degli apporti di energia e macronutrienti. La statura può essere inficiata da un deficit cronico di energia e di proteine. Il *body mass index* (BMI) può essere utilizzato dopo i 2 anni di età: un BMI inferiore al 5° percentile corrisponde a uno stato di malnutrizione. In caso di sospetta malnutrizione, sulla base del rallentamento della crescita, si può utilizzare la classificazione di Waterlow. Questa classificazione si basa sulla valutazione del rapporto peso/altezza e sul percentile dell'altezza per età, determinati utilizzando le NCHS growth charts. Si individua uno stato di malnutrizione acuta in presenza di una statura adeguata e di un rapporto peso/altezza alterato, mentre la malnutrizione cronica si caratterizza per la presenza anche di una statura non adeguata (Tab. III).

I deficit dei singoli micronutrienti invece non si riflettono sulla crescita del bambino, almeno non in tempi brevi, per cui la misurazione dei parametri auxologici è solo uno degli aspetti della valutazione nutrizionale, anche se il più accessibile e semplice. Oltre la misurazione degli indici di crescita, fanno parte della valutazione nutrizionale del bambino con AA: l'esame clinico, la determinazione di indici laboratoristici e la stima dell'apporto di nutrienti introdotti, attraverso diari alimentari o questionari (Tab. II). Possiamo considerare *campanelli di allarme* che impongono una maggiore attenzione agli aspetti dietetici e un attento counseling nutrizionale:

- rapporto peso/altezza inferiore al 3° percentile;
- peso per età inferiore al 3° percentile;
- perdita di peso del 5% in un mese o del 10% in 6 mesi;
- stato di malnutrizione acuta o cronica secondo la scala di Waterlow⁹ (Tab. III).

In conclusione, un apporto nutrizionale non adeguato è una condizione frequente nei bambini con AA in grado di condizionare la crescita e la salute in modo significativo. Il successo nella gestione della dieta del paziente con AA dipende dalla capacità di un team multidisciplinare (che fonda competenze pediatriche, allergologiche e nutrizionali) di educare il paziente e la sua famiglia ad evitare gli allergeni e a sostituirli adeguatamente per garantire i fabbisogni nutrizionali, e di attuare un attento programma di follow up (con un primo controllo dopo 3-4 settimane dall'inizio del programma di dietoterapia, poi almeno ogni 3-6 mm) per valutare nel tempo andamento clinico, crescita e nutrizione e acquisizione della tolleranza.

TAB. III.

Classificazione di Waterlow per la definizione dello stato di malnutrizione acuta e cronica.

Stadio	Malnutrizione acuta (Peso/50° percentile del rapporto P/H) x 100	Malnutrizione cronica (Statura/50° percentile della statura per età) x 100
0 Normale	> 90	> 95
1 Lieve	81-90	90-95
2 Moderato	70-80	85-89
3 Severo	< 70	< 85

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Mofidi S. *Nutritional management of pediatric food hypersensitivity*. Pediatrics 2003;111:1645-53.
- ² Christie L, Hine J, Parker JG, Burks W. *Food allergies in children affect nutrient intake and growth*. J Am Diet Assoc 2002;102:1648-51.
- ³ Isolauri E, Sütas Y, Salo MK, Isosomppi R, Kaila M. *Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children*. J Pediatr 1998;132:1004-9.
- ⁴ Noimark L, Cox HE. *Nutritional problems related to food allergy in childhood*. Pediatr Allergy Immunol 2008;19:188-95.
- ⁵ Liu T, Howard RM, Mancini AJ, Weston WL, Paller AS, Drolet BA, et al. *Kwashiorkor in the United States: fad diets, perceived and true milk allergy, and nutritional ignorance*. Arch Dermatol 2001;137:630-6.
- ⁶ Henriksen C, Eggesbo M, Halvorsen R, Botten G. *Nutrient intake among two-year old children on cows' milk-restricted diets*. Acta Paediatr 2000;89:272-8.
- ⁷ Fox AT, Du Toit G, Lang A, Lack G. *Food allergy as a risk factor for nutritional rickets*. Pediatr Allergy Immunol 2004;15:566-9.
- ⁸ Ruotolo S, D'Auria E, Coruzzo A, Leone L, Cosenza L, Tardi M, et al. *Diet in food allergy affected children: common errors and effect of nutritional counseling on growth and nutrient intake*. XXVII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (Barcelona, Spain 7-11 June 2008). Allergy 2008;S88;63:1263.
- ⁹ BerniCanani R, Ruotolo S, Discepolo V, Troncone R. *The diagnosis of food allergy in children*. Curr Opin Pediatr 2008;20:584-9.
- ¹⁰ Groetch M. *Diet and nutrition*. In: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, eds. *Food Allergy: adverse reactions to foods and food additives*. 4th Ed. Maiden, MA: Blackwell Science, Inc 2008, pp. 482-497.
- ¹¹ Konstantynowicz J, Nguyen TV, Kaczmarek M, Jamiolkowski J, Piotrowska-Jastrzebska J, Seeman E. *Fractures during growth: potential role of a milk-free diet*. Osteoporos Int 2007;18:1601-7.



Come è cambiata l'epidemiologia delle infezioni da pneumococco con l'introduzione del vaccino pediatrico?



INTRODUZIONE

Streptococcus pneumoniae, più comunemente noto come pneumococco, è un importante patogeno responsabile di infezioni gravi in ambito comunitario quali meningiti, sepsi e polmoniti, sia di infezioni meno gravi quali otiti medie acute e sinusiti. Meningiti, sepsi e polmoniti batteriemiche sono anche definite infezioni pneumococciche invasive. Prima di rivestire il ruolo di patogeno, lo pneumococco è primariamente un normale colonizzatore del nasofaringe, soprattutto in età pediatrica, in cui fino al 50% dei bambini al di sotto dei 3 anni di età può essere colonizzato. Ne consegue che proprio i bambini al di sotto dei 5 anni di età rappresentano la categoria maggiormente a rischio per infezioni pneumococciche invasive, insieme con i soggetti anziani di età maggiore di 65 anni. Si stima che ogni anno nel mondo più di 1 milione di decessi infantili siano causati da infezioni pneumococciche, soprattutto nei paesi in via di sviluppo.

I VACCINI

Attualmente sono disponibili due vaccini per lo pneumococco, entrambi basati sui polisaccaridi della capsula batterica, il principale fattore di virulenza del batterio. La strategia utilizzata nello sviluppo dei vaccini è stata quella di promuovere la formazione di anticorpi anti-capsula opsonizzanti, cioè in grado di favorire la fagocitosi del batterio da parte dei leucociti polimorfonucleati. La capsula di pneumococco può essere di 91 tipi differenti, definiti sierotipi ma solo un numero limitato di questi è responsabile della maggior parte delle infezioni. Questo ha permesso di disegnare vaccini contenenti solo alcuni dei 91 sierotipi. Il primo vaccino, diretto a soggetti adulti ed anziani e disponibile già dagli anni '70, contiene 23 polisaccaridi capsulari che rappresentano quelli maggiormente responsabili di infezioni in questa popolazione. Lo sviluppo dei vaccini glicoconiugati, in cui i polisaccaridi sono legati ad una proteina carrier altamente immunogena, in grado di indurre una risposta T- dipendente e una memoria immunologica, ha permesso di risolvere molti dei problemi legati all'uso dei vaccini polisaccaridici, soprattutto la scarsa immunogenicità nella popolazione pediatrica. Il vaccino pneumococcico eptavalente (PCV7) attualmente disponibile, contiene i polisaccaridi dei 7 sierotipi che più comunemente causano infezioni invasive nei bambini sotto i 5 anni di età in Nord America

Romina Camilli
Fabio D'Ambrosio
Annalisa Pantosti

*Dipartimento di Malattie
Infettive, Parassitarie
ed Immunomediate,
Istituto Superiore
di Sanità, Roma*

annalisa.pantosti@iss.it

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

(Tab. I). I polisaccaridi sono legati al tossoide differico modificato (CRM 197). Un vaccino 10-valente (PCV10) che contiene i polisaccaridi dei sierotipi 1, 5 e 7F oltre a quelli contenuti nel PCV7, è stato di recente autorizzato all'immissione in commercio dall'autorità regolatoria europea (EMA). Un vaccino 13-valente (PCV13), che comprende oltre a tutti i precedenti sierotipi anche i tipi capsulari 3, 6A e 19A è attualmente sottoposto all'esame dell'autorità regolatoria (Tab. I).

TAB. I.

Composizione dei vaccini pneumococcici glicoconiugati.

Vaccini	Polisaccaridi capsulari contenuti (sierotipi)
PCV7	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F
PCV10	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F
PCV13	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F, 1, 5, 7F, 3, 6A, 19A

IMPATTO DEL PCV7 NEGLI STATI UNITI

Negli Stati Uniti l'introduzione nel 2000 del PCV7 ha determinato una drammatica riduzione dell'incidenza delle malattie invasive da pneumococco¹. Nel 2004 si è rilevata una riduzione superiore al 70% nei bambini di età da 0 a 2 anni². La diminuzione, anche se maggiormente evidente nell'età target del vaccino, è risultata significativa anche tra i bambini di età maggiore, gli adulti e le persone anziane non vaccinate³. La somministrazione del vaccino riduce infatti il numero di bambini portatori, che rappresentano il serbatoio dello pneumococco, riducendo di conseguenza anche la sua trasmissione ad altri soggetti, determinando un fenomeno che viene definito *herd immunity* o immunità di gregge. Effetti del vaccino si sono evidenziati anche nelle infezioni non invasive, in quanto si è registrata una riduzione dell'incidenza dei casi di polmonite e di otite media acuta causate da pneumococchi appartenenti ai sierotipi vaccinali⁴.

L'uso del vaccino ha determinato anche una riduzione delle infezioni dovute a ceppi di pneumococco antibiotico-resistenti⁵, in quanto la maggior parte appartengono ai sierotipi contenuti nel PCV7, soprattutto quelli con alta resistenza alla penicillina. La riduzione delle

infezioni da pneumococco ha riguardato ovviamente quelle dovute ai sierotipi contenuti nel vaccino (sierotipi vaccinali) e, seppure più limitatamente, anche infezioni dovute a sierotipi immunologicamente correlati con quelli presenti nel vaccino (vaccine-related) come ad esempio i sierotipi 23B e 6A.

A fronte di questi benefici si è verificato però un incremento del numero di casi di infezioni invasive dovuti a sierotipi non contenuti nel vaccino (sierotipi non vaccinali), fenomeno noto come "replacement" o rimpiazzo dei sierotipi⁶. L'origine di questo fenomeno risiede nel fatto che i sierotipi non vaccinali, insediandosi nella nicchia ecologica lasciata libera dai sierotipi vaccinali, sono diventati prevalenti nei portatori. Negli Stati Uniti, in particolar modo nei bambini, sono aumentate le infezioni da ceppi di sierotipo non-vaccinale 19A, che per la maggior parte sono antibiotico-resistenti⁷. Mediante analisi molecolari è stato dimostrato che questi nuovi ceppi di sierotipo 19A derivano sia dall'espansione di cloni già preesistenti⁷ sia da ceppi di sierotipo 4 vaccinale che sono andati incontro a *capsular switching*, cioè hanno scambiato la loro capsula con quella del sierotipo non vaccinale 19A, in modo da sfuggire all'azione del vaccino⁸.

In realtà, un aumento delle malattie invasive causate dal sierotipo 19A si era manifestato già in epoca pre-vaccinale in alcuni paesi asiatici come la Corea⁹. Uno studio recente ha dimostrato inoltre un aumento dei casi di otite da ceppi multiresistenti sierotipo 19A tra i bambini beduini non vaccinati nel Sud di Israele¹⁰. Queste osservazioni suggeriscono che anche altri fattori (ad esempio la terapia antibiotica) possano contribuire all'espansione di cloni multiresistenti di sierotipo 19A.

IL PCV7 IN EUROPA

In Europa il PCV7 è in commercio dal 2001, ma stabilire quale possa essere stato il suo impatto non è cosa facile perché ciascuno stato europeo segue un proprio programma di vaccinazione nazionale e adotta pratiche diagnostiche diverse. PCV7 è stato formulato sulla base dei sierotipi prevalenti nel nord America e non comprende alcuni tra quelli comuni in Europa (es. 1 e 7F). Per questi moti-

vi, stime della copertura vaccinale offerta dal PCV7 nelle infezioni invasive di bambini con età inferiore ai 5 anni variano tra i diversi stati dell'Europa dal 53,8% in Spagna all'85% in Danimarca ¹¹. Ciononostante nei paesi in cui è stata adottata una vaccinazione universale con PCV7 e dove era operante una rete di sorveglianza efficiente, si è potuto registrare una diminuzione dell'incidenza di malattie invasive nella popolazione a cui il vaccino è rivolto (bambini 0-2 anni). In Gran Bretagna, dopo l'introduzione del vaccino nel 2006, si è registrata una rapida diminuzione dell'incidenza di malattie invasive causate da sierotipi vaccinali (<http://www.hpa.org.uk>). In Francia, dove il vaccino è stato introdotto nel 2003, è stato possibile notare una diminuzione dei casi sia di meningiti che di sepsi (http://www.invs.sante.fr/presse/2008/le_point_sur/vaccination_pneumo_180108/index.html). Analogamente a quanto accaduto negli Stati Uniti, si è osservato però anche un aumento del numero di infezioni causate da sierotipi non vaccinali, soprattutto dal sierotipo 19A. Esempi di questo fenomeno sono stati recentemente descritti sia in Francia ¹² che in Portogallo ¹³.

IL PCV7 IN ITALIA

Il PCV7, introdotto in Italia nel 2001, è stato inizialmente raccomandato per i bambini di età inferiore ai 5 anni che presentassero particolari condizioni di rischio (talassemia, anemia falciforme, stati di immunodepressione, malattie croniche). In alcune regioni è stato offerto anche a bambini di età inferiore a due anni che frequentassero stabilmente asili nido o altre collettività. Secondo lo studio ICONA 2003 ¹⁴, una indagine nazionale sulla copertura vaccinale infantile, nel 2003 la percentuale di bambini da 0 a 2 anni vaccinati per lo pneumococco era inferiore al 3% e inferiore al 10% tra i bambini a rischio. Negli anni successivi la vaccinazione pneumococcica è stata implementata con modalità diverse nelle diverse regioni d'Italia. In molte regioni, la vaccinazione è stata offerta a tutti i nuovi nati (fonte ISS) (Fig. 1). Secondo i dati preliminari presentati al Workshop: "Sistema di sorveglianza delle malattie batteriche invasive" (Istituto Superiore di Sanità, 2 Aprile 2009),



FIG. 1. Indicazioni regionali sull'offerta gratuita del vaccino pneumococcico glicoconjugato 7-valente (PCV7) (fonte ISS).

nel 2008 la copertura vaccinale nei bambini sotto i 2 anni di età variava grandemente da regione a regione, da un minimo del 10% a valori superiori all'85%.

L'impatto del PCV7 in Italia è difficile da stimare, in quanto sono carenti i dati di incidenza delle malattie invasive pneumococciche. La Sorveglianza Nazionale delle Meningiti Batteriche, coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità, ha raccolto dal 1994 dati sulle meningiti pneumococciche. Recentemente (2007) questa sorveglianza è stata estesa anche alle altre forme invasive, quali sepsi e polmoniti batteriemiche, divenendo la Sorveglianza Nazionale delle Infezioni Invasive (accessibile da URL: www.simi.iss.it/dati.htm). Al momento quindi, una valutazione delle variazioni dell'incidenza nel tempo può essere fatta solo per i casi di meningite. Non si osservano sostanziali variazioni nel numero di casi riportati negli ultimi 2 anni. Tuttavia, se si prende in considerazione la classe di età sotto 1 anno, si può osservare una leggera tendenza alla diminuzione del numero di casi, che necessita però di conferma con l'osservazione dei prossimi anni (Fig. 2).

Lo studio dei ceppi di pneumococco isolati da casi di malattie invasive ha permesso di osservare una variazione dei sierotipi tra il periodo che possiamo considerare ancora pre-vaccinale (fino al 2003) e quello più recente in cui l'uso del vaccino è stato implementato in molte regioni del nostro paese (2006-2009). Nei bambini con età compresa tra 0 e 4 anni,

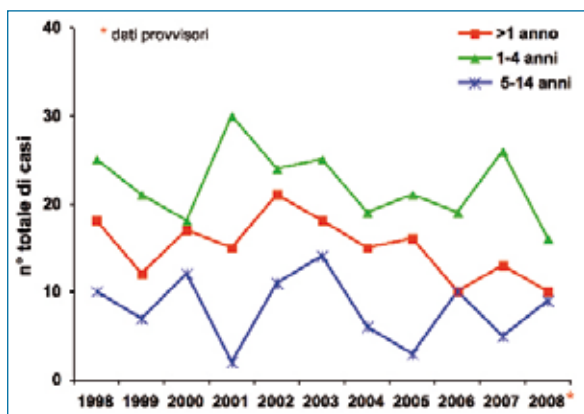


FIG. 2.

Casi annuali di meningite da *S. pneumoniae* per classe di età in Italia.

la quota di infezioni dovute a ceppi di sierotipi contenuti nel PCV7 (sierotipi vaccinali) è diminuita, al contrario quella dovuta a ceppi di sierotipi non contenuti nel PCV7 (sierotipi non vaccinali) è aumentata. Questo andamento è evidente se si osserva la frequenza dei singoli sierotipi nei due periodi (Fig. 3). Il sierotipo 14, che nel periodo pre-vaccinale rappresentava circa un terzo di tutti gli isolati, è diminuito negli ultimi anni, sebbene sia ancora fra i maggiori responsabili di infezioni.

Tra i sierotipi non vaccinali sono aumentati sia quelli già frequenti nel periodo pre-vaccino, come i sierotipi 19A, 7F e 1, sia altri più rari come i sierotipi 20, 24F, 33F, e 38. Anche in Italia si è osservato un aumento notevole della proporzione di infezioni dovuta al sierotipo 19A, caratterizzato da multiresistenza agli antibiotici. Nel nostro paese questo sierotipo è comunemente resistente ai macrolidi e talvolta anche alla penicillina. Analisi di tipizzazione molecolare hanno evidenziato che l'incremento del sierotipo 19A deriva soprattutto dall'espansione di un unico clone (ST416), già presente nel nostro territorio prima dell'introduzione del PCV7, ma allora poco diffuso. In base ai dati attuali, che si riferiscono ai sierotipi circolanti sotto l'impatto del PCV7, i futuri vaccini PCV10 e PCV13 potrebbero fornire una copertura teorica verso le infezioni invasive nei bambini italiani rispettivamente del 57,5% e del 77,2% (Fig. 3).

A differenza del Nord America, in Italia la resistenza agli antibiotici non è diminuita in modo significativo in seguito all'uso del PCV7, in quanto la resistenza alla penicillina ed alla eritromicina continua ad essere presente sia nei ceppi di sierotipo vaccinale che non vaccinale che circolano nel nostro paese. Per

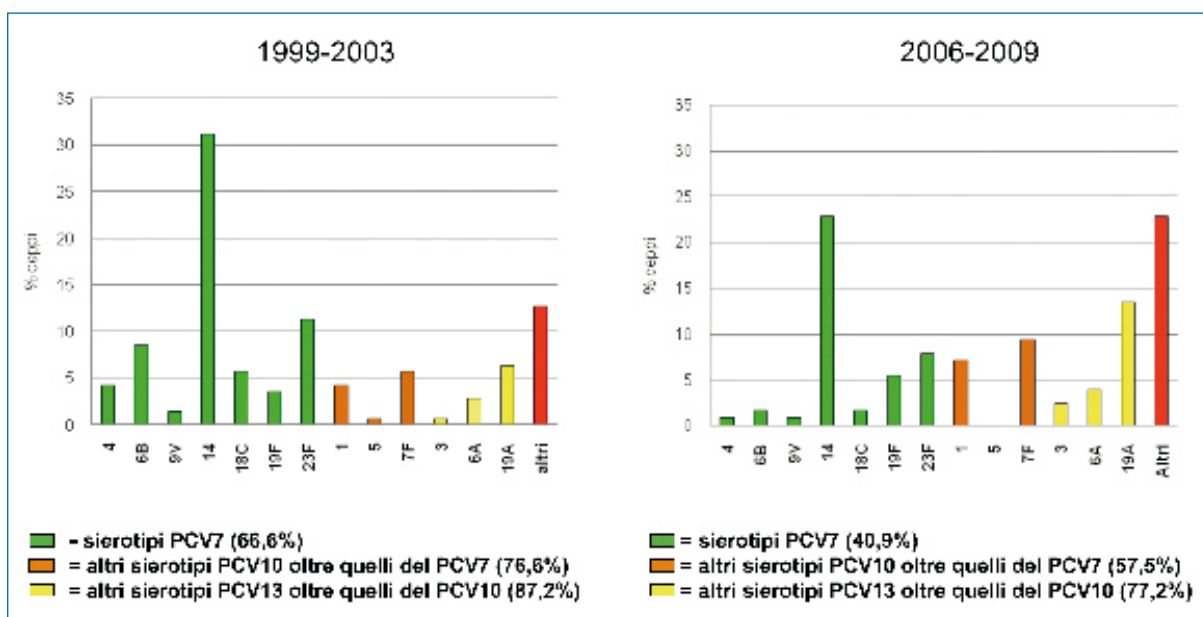


FIG. 3.

Sierotipi di ceppi invasivi di *S. pneumoniae* in bambini di età inferiore ai 5 anni in relazione ai sierotipi contenuti nei vaccini PCV7, PCV10 e PCV13 nei periodi 2000-2003 e 2006-marzo 2009. In parentesi sono indicate le stime di copertura vaccinale.

quanto riguarda la penicillina (Fig. 4), negli ultimi anni si è verificato un incremento della resistenza nei ceppi isolati dai bambini che ha coinvolto tutti i gruppi di sierotipi: vaccina-

li, correlati al vaccino e non vaccinali. La resistenza alla eritromicina è invece stabile, ed è presente in una elevata proporzione di tutti i gruppi di sierotipi (Fig. 5).

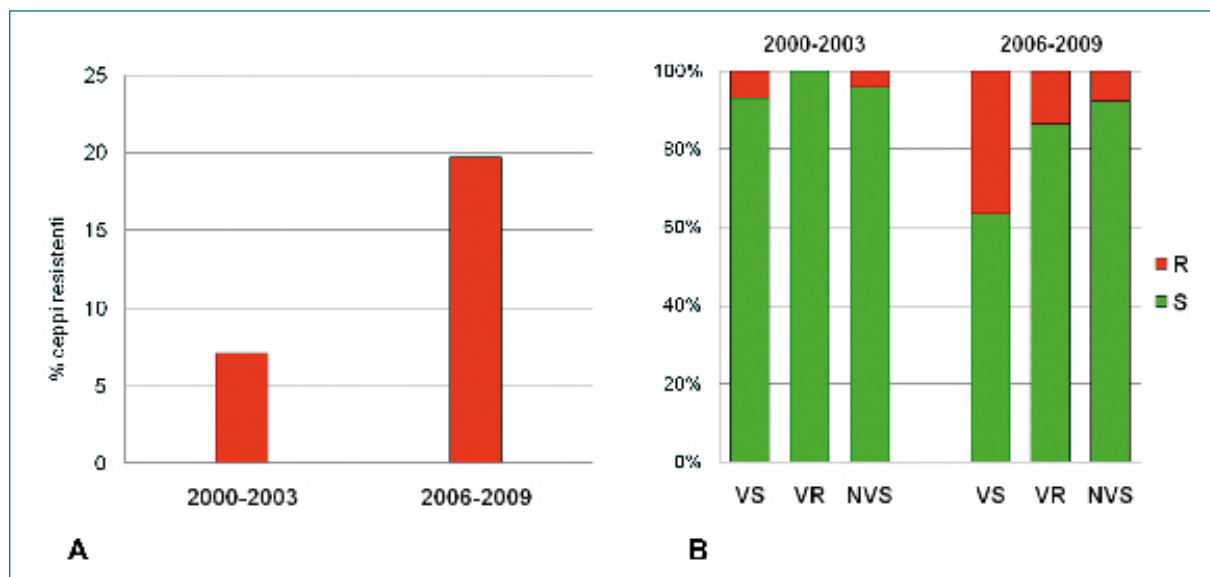


FIG. 4.

Resistenza alla penicillina in ceppi di *S.pneumoniae* isolati da bambini di età inferiore ai 5 anni nei periodi 2000-2003 e 2006- marzo 2009.

A. Percentuale di ceppi resistenti alla penicillina secondo i criteri per le meningiti del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)

B. Distribuzione dei ceppi sensibili e resistenti all'interno dei sierotipi vaccinali (VS), sierotipi correlati ai vaccinali (VRS) e sierotipi non vaccinali (NVS).

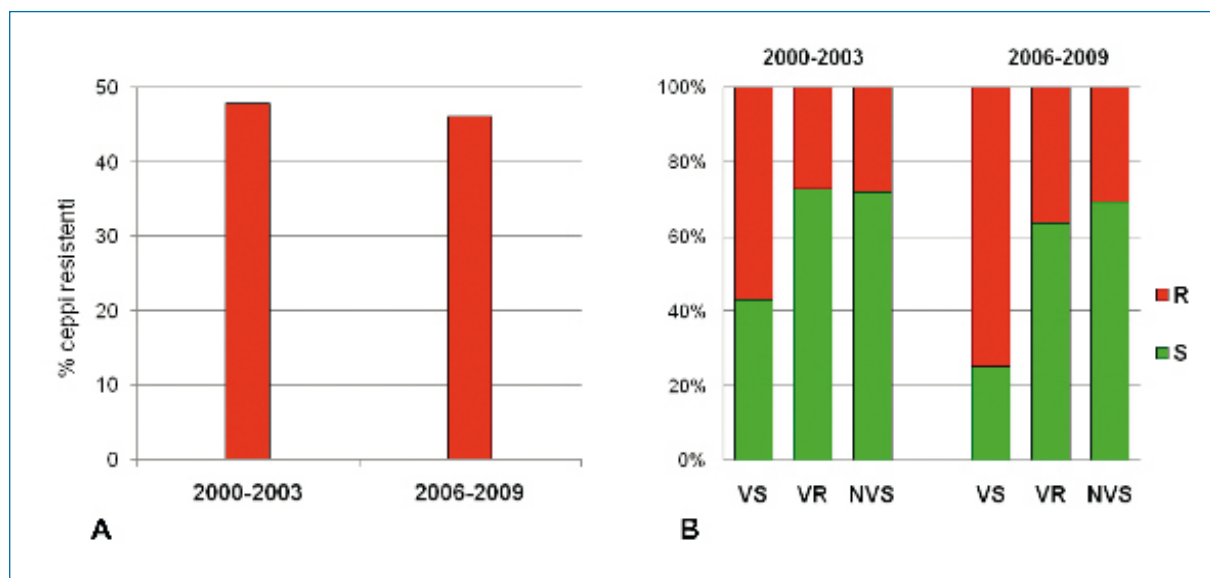


FIG. 5.

Resistenza all'eritromicina in ceppi di *S.pneumoniae* isolati da bambini di età inferiore ai 5 anni nei periodi 2000-2003 e 2006-marzo 2009

A. Percentuale di ceppi resistenti all'eritromicina

B. Distribuzione dei ceppi sensibili e resistenti all'interno dei sierotipi vaccinali (VS), sierotipi correlati ai vaccinali (VRS) e sierotipi non vaccinali (NVS).

IL FUTURO: SORVEGLIANZA E NUOVI VACCINI

La sorveglianza nazionale delle malattie invasive è ancora troppo recente per poter fornire dati consistenti e confrontabili. Continuare a monitorare l'evoluzione dei sierotipi di pneumococco è indispensabile per valutare nel tempo non solo l'impatto del PCV7 ma anche quello dei futuri vaccini pneumococcici che, come il PCV7, non mancheranno di modificare profondamente l'epidemiologia delle malattie pneumococciche. La sorveglianza nazionale e la raccolta degli isolati batterici associata, può fornire anche informazioni retrospettive qualora nuove evidenze si rendano disponibili. Ad esempio, recentemente è stato descritto un nuovo sierotipo, il sierotipo 6C, indistinguibile dal sierotipo 6A con i metodi sierologici tradizionali, ma differenziabile con metodi molecolari. Mentre il PCV7 che contiene il sierotipo 6B, protegge almeno parzialmente verso il sierotipo 6A, non protegge verso il sierotipo 6C¹⁵. Si dovrà valutare in futuro se il sierotipo 6C, che è già presente in Italia, aumenterà con l'uso del PCV7 e se l'introduzione del PCV13, che contiene anche il sierotipo 6A, conferirà protezione nei confronti del sierotipo 6C.

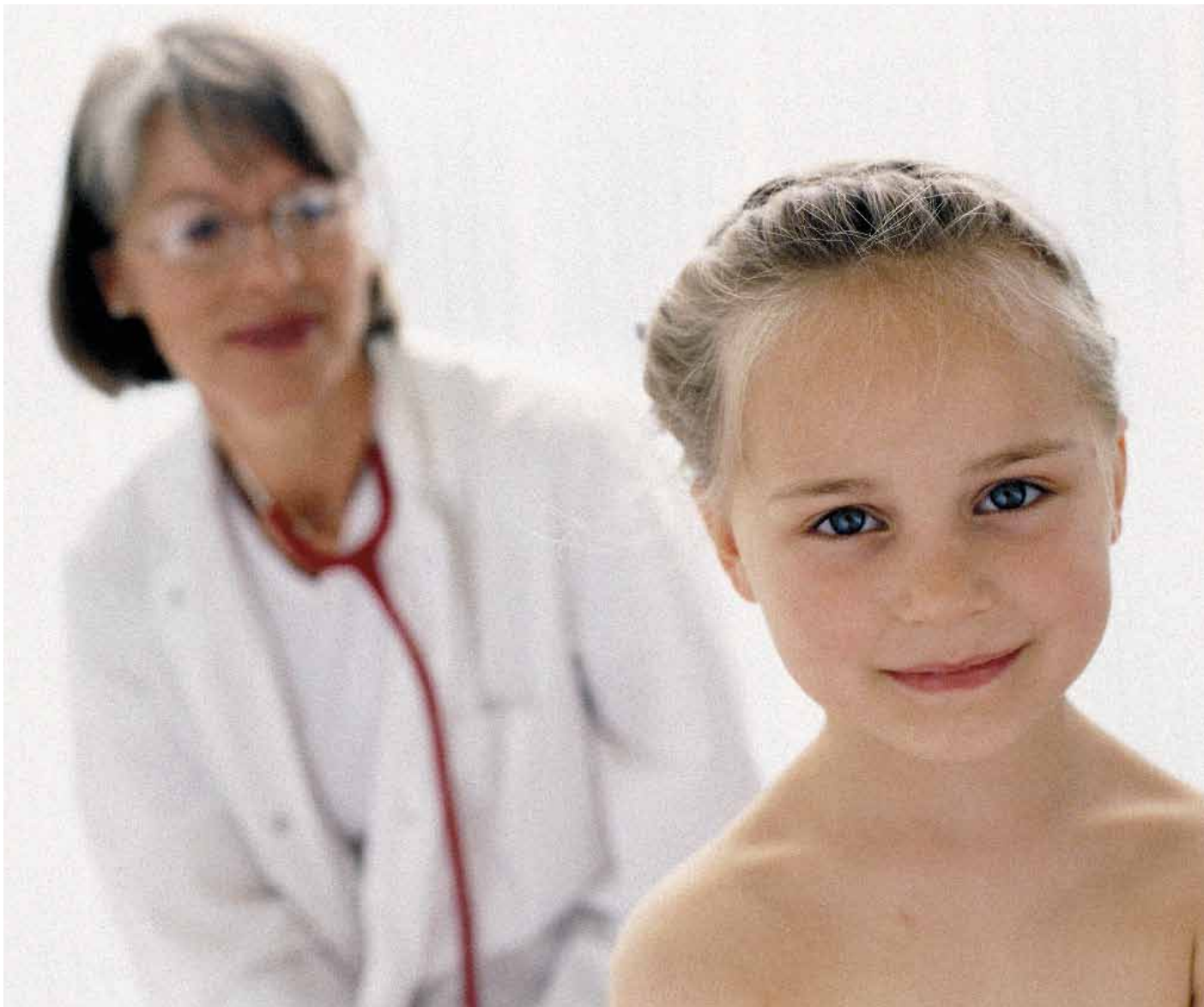
PCV7 risulta un vaccino efficace nel ridurre le infezioni invasive ed anche se più limitatamente, otiti e polmoniti pneumococciche. Ciononostante i vaccini polisaccaridici, inclusi quelli che saranno disponibili in futuro, presentano il limite di essere sierotipo-specifici: la loro efficacia dipende dalla prevalenza nelle diverse aree geografiche dei sierotipi contenuti nelle diverse formulazioni dei vaccini. Alcuni sierotipi non contenuti in nessuna formulazione vaccinale stanno velocemente aumentando sia tra i portatori che nei casi di malattia in Italia e nel resto del mondo. Nuovi fenomeni di "rimpiazzo" sono prevedibili negli anni mentre la possibilità di includere un numero sempre maggiore di sierotipi nei vaccini è limitata sia da problemi tecnici che da possibili problemi di immunogenicità. Per questo motivo la ricerca si sta dirigendo verso lo sviluppo di vaccini basati su proteine comuni a tutti i sierotipi di pneumococco, che possano creare una copertura vaccinale ad ampio spettro. Poiché ancora oggi non è stato indi-

viduato il candidato ideale, è più probabile che i futuri vaccini siano basati su una associazione di più proteine, ad esempio proteine di superficie e proteine implicate nella virulenza. Ma la strada da percorrere è ancora lunga e per molti anni l'unica opzione sarà quella di utilizzare i vaccini glicoconiugati e di condurre una attenta sorveglianza per verificare l'efficacia delle strategie adottate e riconoscere tempestivamente eventuali problemi.

BIBLIOGRAFIA

- Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. *Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine*. N Engl J Med 2003;348:1737-46.
- Center for Disease Control and Prevention. *Direct and indirect effects of routine vaccination children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease - United States, 1998-2003*. MMWR 2005;54:893-7.
- Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, et al. *Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine*. JAMA 2005;294:2043-51.
- Grijalva C, Poehling K, Nuorti J, Zhu Y, Martin S, Edwards K. *National impact of universal childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine on outpatient medical care visits in the United States*. Pediatrics 2006;118:865-73.
- Dagan R, Klugman KP. *Impact of conjugate pneumococcal vaccines on antibiotic resistance*. Lancet Infect Dis 2008;8:785-95.
- Hicks LA, Harrison LH, Flannery B, Hadler JL, Schaffner W, Craig AS, et al. *Incidence of pneumococcal disease due to non-pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) serotypes in the United States during the era of widespread PCV7 vaccination, 1998-2004*. J Infect Dis 2007;196:1346-54.
- Moore MR, Gertz RE, Jr., Woodbury RL, Barkocy-Gallagher GA, Schaffner W, Lexau C et al. *Population snapshot of emergent Streptococcus pneumoniae serotype 19A in the United States, 2005*. J Infect Dis 2008;197:1016-27.
- Brueggemann AB, Pai R, Crook DW, Beall B. *Vaccine escape recombinants emerge after pneumococcal vaccination in the United States*. PLoS Pathog 2007;3:e168.
- McIntosh ED, Fritzell B, Fletcher MA. *Burden of paediatric invasive pneumococcal disease in Europe, 2005*. Epidemiol Infect 2007;135:644-56.
- Choi E, Kim S, Eun BW, Kim SJ, Kim NH, Lee J, Lee HJ. *Streptococcus pneumoniae serotype*

- 19A in children, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2008;14:275-81.
- ¹¹ Dagan R, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Greenberg D, Porat N. *Introduction and proliferation of multidrug-resistant Streptococcus pneumoniae serotype 19A clones that cause otitis media in an unvaccinated population.* *J Infect Dis* 2009;199:776-85.
- ¹² Mahjoub-Messai F, Doit C, Koeck JL, Billard T, Evrard B, et al. *Population snapshot of Streptococcus pneumoniae serotype 19A isolates before and after introduction of seven-valent pneumococcal Vaccination for French children.* *J Clin Microbiol* 2009;47:837-40.
- ¹³ Aguiar SI, Serrano I, Pinto FR, Melo-Cristino J, Ramirez M. *Changes in Streptococcus pneumoniae serotypes causing invasive disease with non-universal vaccination coverage of the seven-valent conjugate vaccine.* *Clin Microbiol Infect* 2008;14:835-43.
- ¹⁴ Gruppo di Lavoro ICONA. *ICONA 2003: indagine nazionale sulla copertura vaccinale infantile.* In: Rapporti ISTISAN 03/37 2003. Istituto Superiore di Sanità, Roma.
- ¹⁵ Park IH, Moore MR, Treanor JJ, Pelton SI, Pillishvili T, Beall B, et al. *Differential effects of pneumococcal vaccines against serotypes 6A and 6C.* *J Infect Dis* 2008;198:1818-22.





A cura della
Commissione Vaccini
della SIAIP

Marta Luisa Ciofi degli Atti¹
(coordinatore)

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

¹ Ospedale Pediatrico
"Bambino Gesù", Roma;

² Ospedale "Meyer",
Università di Firenze;

³ Università di Firenze;

⁴ Istituto di Pediatria,
Università di Milano,
Fondazione IRCCS,
Ospedale Maggiore,
Policlinico "Mangiagalli e
Regina Elena", Milano;

⁵ Università di Roma "La
Sapienza";

⁶ ASL CN2 Alba Bra,
Dipartimento di
Prevenzione;

⁷ Pediatra di Famiglia,
Palermo

fgiovanetti@aslcn2.it

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

Influenza da nuovo virus A(H1N1): quali rischi e quali risposte?

Lo scorso 29 aprile, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato il passaggio dalla fase pandemica 5, in cui vi sono evidenze di una trasmissione di un nuovo virus influenzale, con focolai in almeno due nazioni di una regione dell'OMS (ad esempio, le Americhe o l'Europa) ¹. Secondo l'OMS, la dichiarazione di fase 5 può essere considerata come un importante segnale di imminente pandemia, ed indica come sia giunto il momento di definire l'organizzazione, la comunicazione e l'implementazione delle misure per mitigarla.

La decisione di innalzare il livello di fase è stata motivata dalla presenza di focolai di influenza causati da un nuovo virus A(H1N1), descritto per la prima volta in Messico nello scorso marzo, e successivamente in numerose nazioni di diversi continenti ². Secondo i dati OMS aggiornati al 21 maggio, infatti, 41 paesi hanno riportato casi di influenza A(H1N1), per un totale di più di 11 mila casi registrati ufficialmente in tutto il mondo ³. Stati Uniti e Messico risultano essere le nazioni maggiormente colpite, con 5710 e 3892 casi confermati alla stessa data.

In Europa, i casi confermati al 21 maggio erano 290, da 17 paesi (Fig. 1). Anche se in Europa sono stati documentati casi sporadici di trasmissione autoctona, non è stata ancora verificata una trasmissione sostenuta del virus da uomo a uomo ⁴.

La maggior parte dei casi di influenza da nuovo virus A (H1N1) sembra avere un quadro clinico lieve, e non richiedere il ricovero. Tuttavia, in una piccola proporzione di casi sono state osservate infezioni gravi e decessi. In particolare, al 21 maggio sono stati documentati 85 decessi, di cui 8 in USA e 70 in Messico ³. È stato documentato come il nuovo virus A(H1N1) sia sensibile agli antivirali inibitori della neuraminidasi (oseltamivir e zanamivir), ma resistente ad amantadina e rimantadina ⁵.

Anche in presenza di un quadro clinico che non sia caratterizzato da complicanze gravi o da un elevato rischio di decesso, la comparsa di un nuovo virus dell'influenza in grado di trasmettersi efficacemente da persona a persona desta preoccupazione perché l'intera popolazione è suscettibile, e possono quindi verificarsi elevati tassi di attacco contemporaneamente in tutto il mondo.

In Italia, ad esempio, si stima che il 20-40% della popolazione possa ammalarsi in un breve arco di tempo ⁶, con importanti conseguenze dal punto di vista sanitario ed organizzativo.

Le prime azioni da attuare in preparazione di una pandemia sono mirate a limitare la diffusione del nuovo virus, con l'obiettivo di guadagnare tempo per permettere la produzione del vaccino monovalente specifico per il nuovo ceppo virale.

Queste misure includono l'identificazione tempestiva dei casi e il loro isolamento, domiciliare o ospedaliero, a seconda delle condizioni cliniche, per almeno 7 giorni⁷. Il trattamento dei pazienti e la profilassi dei loro contatti con farmaci antivirali va considerata perché il trattamento può ridurre la contagiosità dei pazienti, mentre la profilassi può ridurre la suscettibilità all'infezione, e, se questa si verifica, la contagiosità e la probabilità di manifestare sintomi clinici⁸. In Italia, le raccomandazioni attuali prevedono inoltre la sorveglianza attiva dei contatti stretti dei pazienti per 7 giorni, con misurazione quotidiana della temperatura corporea⁷.

La chiusura di scuole e di altri luoghi pubblici (ad es. luoghi di lavoro che forniscono servizi non essenziali) può limitare la diffusione dell'infezione perché riduce la probabilità di contatto tra persone contagiose e suscettibili⁶.

Non bisogna inoltre dimenticare l'importanza delle misure di igiene e protezione individuale, in particolare il lavaggio delle mani, e coprire naso e bocca quando si starnutisce o tossisce⁹.

Il vaccino resta comunque il cardine per mitigare una eventuale pandemia. L'OMS stima che la produzione del vaccino monovalente per il virus A(H1N1) possa essere avviata dal prossimo luglio¹⁰; la produzione del vaccino monovalente avverrà in parallelo con la produzione del vaccino stagionale trivalente, comunque fondamentale per prevenire le complicanze e i decessi di cui l'influenza stagionale è responsabile ogni anno¹⁰.

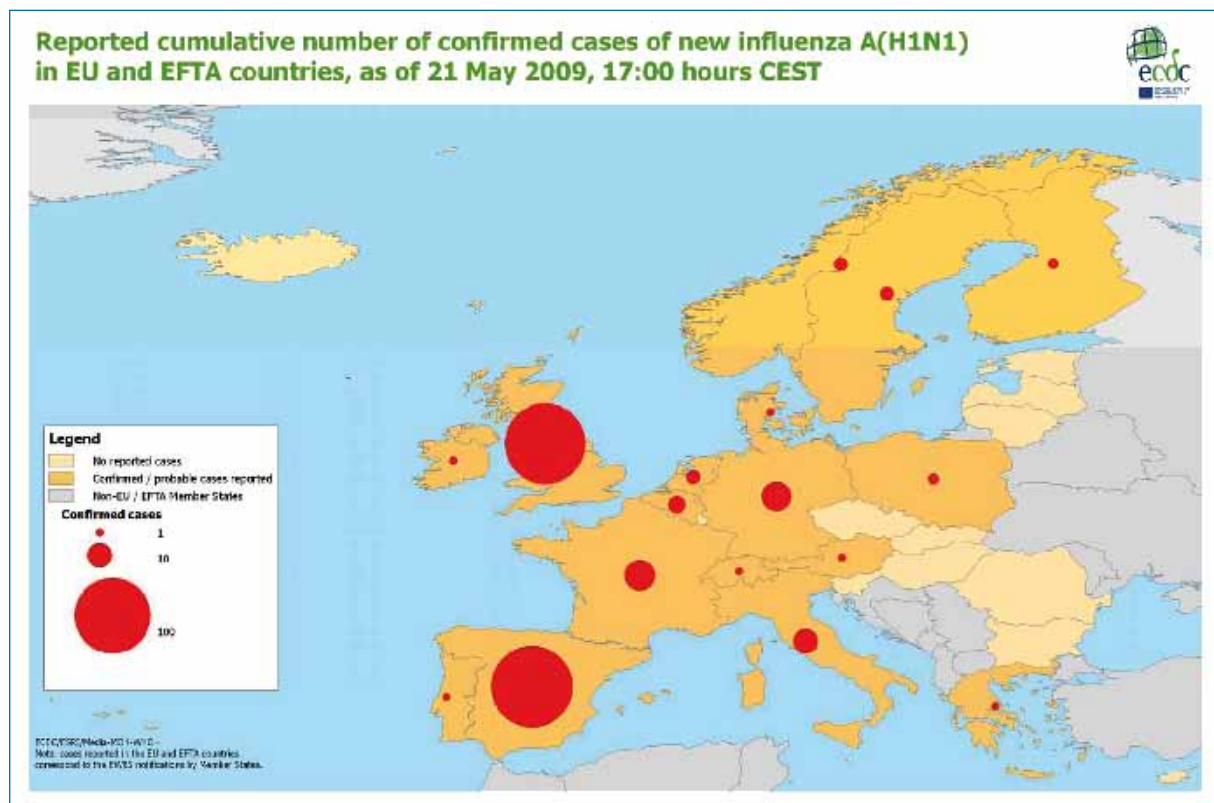
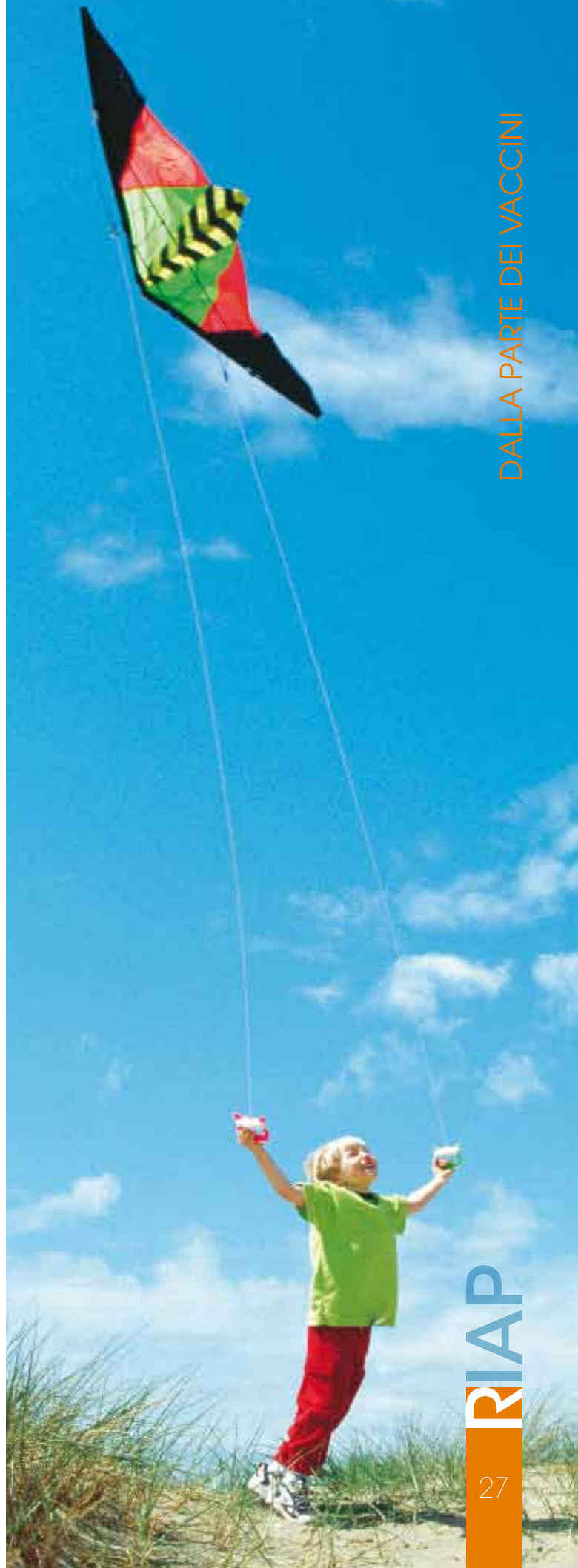


FIG. 1. Numero cumulativo di casi confermati di influenza da nuovo virus A/H1N1 in paesi dell'UE e dell'Eea/Efta al 21 maggio 2009. Fonte: ECDC, Stoccolma.

Le informazioni sui casi di influenza da nuovo virus A(H1N1) sono in continua evoluzione. I dati presentati in questo articolo sono aggiornati al 27 maggio 2009. L'11 giugno l'OMS ha dichiarato la fase 6, cioè la fase pandemica propriamente detta, caratterizzata dalla presenza di epidemie nella popolazione in almeno un altro paese di una diversa Regione OMS, oltre ai criteri già definiti nella fase 5. L'annuncio della fase 6 significa che è in corso una pandemia globale.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ WHO. *Current phase of alert in the WHO global influenza preparedness plan*. Disponibile all'indirizzo: http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/phase/en/index.html
- ² General Directorate of Epidemiology, Ministry of Health, Mexico; Pan American Health Organization; World Health Organization; Public Health Agency of Canada; Influenza Div, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC Influenza Emergency Response Team. *CDC. Update: Novel Influenza A (H1N1) Virus Infections - Worldwide, May 6, 2009*. MMWR 2009/58(17);453-8.
- ³ WHO. *Influenza A(H1N1)-update 35*. Disponibile all'indirizzo: http://www.who.int/csr/don/2009_05_21/en/index.html
- ⁴ ECDC. *ECDC Situation Report. New influenza A(H1N1) infection*. Update 20 May 2009, 17:00 hours CEST. Disponibile all'indirizzo: http://ecdc.europa.eu/en/files/pdf/Health_topics/Situation_Report_090520_1700hrs.pdf
- ⁵ Ginsberg M, Hopkins J, Maroufi A, Dunne G, Giesik J, McVay P, et al. *Swine Influenza A (H1N1) Infection in two children - Southern California, March-April 2009*. MMWR 2009/58(Dispatch):1-3.
- ⁶ Ciofi degli Atti ML, Merler S, Rizzo C, Ajelli M, Massari M, Manfredi P, et al. *Mitigation measures for pandemic influenza in Italy: an individual based model considering different scenarios*. PLoS ONE 2008;3:e1790.
- ⁷ Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali. *Sindrome influenzale da nuovo virus del tipo A/H1N1. Aggiornamento al 20 maggio 2009*. Prot. 0023277-P-20/05/2009.
- ⁸ Longini IM, Jr, Nizam A, Xu S, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, Cummings DA, et al. *Containing pandemic influenza at the source*. Science 2005;309:1083-7
- ⁹ ECDC. *Personal(non-pharmaceutical)protective measures for reducing transmission of human influenza*. Interim ECDC Recommendations 2006-10-12. Disponibile all'indirizzo: http://ecdc.europa.eu/documents/PDF/PPHM_Recommendations.pdf
- ¹⁰ WHO. *Recommendations of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Influenza A. (H1N1) vaccines*. 19 May 2009. Disponibile all'indirizzo: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/SAGEH1N1vaccinerecommendation2009_05_19.pdf



Immunoterapia per veleno di imenotteri nel bambino: quale protocollo?



INTRODUZIONE

Si stima che in Europa e negli Stati Uniti tra il 2 e il 19% della popolazione presenti, dopo puntura di imenotteri, reazioni cutanee estese e che tra l'0,8% e il 5% abbia invece reazioni cutanee generalizzate o reazioni sistemiche^{1,2}. In particolare in una popolazione pediatrica è stato evidenziato come circa il 19,4% dei pazienti presentava un'anamnesi positiva per reazioni dopo contatto con imenotteri; il 19% di questi aveva presentato reazioni locali, mentre lo 0,34% aveva presentato reazioni sistemiche³. In caso di reazione sistemica e di positività per i test diagnostici (skin test e/o IgE specifiche) vi è l'indicazione all'immunoterapia per veleno di imenotteri (VIT: *Venom Immunotherapy*) sia nei bambini che negli adulti. In alcuni casi la VIT può essere suggerita anche solo in presenza di reazioni cutanee estese, quando i pazienti che dimostrano una sensibilizzazione presentano dei fattori di rischio aggiuntivi (ad esempio gli apicoltori). In età pediatrica vanno presi in considerazione alcuni aspetti particolari. In generale i bambini che hanno presentato una reazione cutanea estesa hanno un rischio del 10% circa di sviluppare una reazione sistemica alla ripuntura (Tab. I).

Non esistono a tutt'oggi dei parametri predittivi di rischio personalizzati per ogni singolo paziente: il rischio di una reazione sistemica dopo ripuntura può essere solo stimato in base alla severità della precedente reazione e dell'esito dei test diagnostici eseguiti. Un rischio "intermedio" tra il 20-40% è di solito sufficiente per suggerire la VIT⁵. Come nell'adul-

Francesca Saretta

Francesca Mori*

Simona Barni*

Simona Contestabile*

Neri Pucciù*

Maria Elisabetta Rossi*

Elio Novembre*

*Cattedra di Pediatria,
DPMSC, Università di
Udine;*

**Struttura Semplice di
Allergologia
Azienda Ospedaliero-
Universitaria
A. Meyer/Dipartimento di
Pediatria
Università di Firenze*

TAB. I.

Rischio di reazioni sistemiche in pazienti (non sottoposti a VIT) con storia di anafilassi dopo puntura di imenotteri e con prove cutanee positive.

Tabella adattata da: Adkinson et al., 2003⁴.

Reazione alla prima puntura		Rischio di reazioni sistemiche dopo	
Severità	Età	1-9 anni	10-20 anni
Nessuna reazione	adulti	17%	//
Reazioni locali estese	adulti+bambini	10%	10%
Reazioni cutanee sistemiche	bambini	10%	5%
Reazioni cutanee sistemiche	adulti	20%	10%
Anafilassi	bambini	40%	30%
Anafilassi	adulti	60%	40%

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

to, vi sono alcune circostanze in cui la VIT può essere proposta in età pediatrica anche per reazioni cutanee estese in presenza di sensibilizzazione accertata e di fattori di rischio, come ad esempio una maggiore esposizione agli imenotteri o quando i genitori ne fanno richiesta per particolari "stati di ansia" ⁶.

Lo scopo della VIT non è solo quello di prevenire reazioni anafilattiche ma anche di assicurare una buona qualità della vita del paziente stesso, che può essere molto influenzata dal timore di successive reazioni sistemiche. Va tenuto conto, inoltre, che la VIT viene consigliata per quello che riguarda l'allergia respiratoria in situazioni cliniche molto meno gravi delle reazioni a veleno di imenotteri.

La VIT induce tolleranza verso il veleno degli imenotteri attraverso tutta una serie di modificazioni immunologiche essenzialmente rappresentate da un aumento delle IgG (in particolare delle IgG4) e da una diminuzione delle IgE specifiche. Alcuni studi hanno dimostrato come nella fase iniziale della VIT vi sia uno shift Th2 \neq Th1 nella risposta delle citochine con una particolare importanza delle variazioni della IL-10 ⁷⁻⁹.

Come per l'immunoterapia per inalanti, anche quella per imenotteri è gravata dalla possibilità di comparsa di effetti collaterali, fra i quali anche reazioni sistemiche di tipo anafilattico. Tale caratteristica è legata sia alla qualità dell'estratto utilizzato (si manifesta, infatti, in percentuali maggiori per il veleno dell'*Apis Mellifera*) che al tipo di protocollo utilizzato. Dal 1974, quando per la prima volta si è tentata l'immunoterapia per veleno di imenotteri ¹⁰ sono stati proposti diversi protocolli (convenzionale, *clustered*, *rush/ultrarush*) nel tentativo di trovare lo schema più efficace, con meno effetti collaterali e meno invasivo e disagi per i pazienti. Negli ultimi anni sono stati suggeriti nuovi protocolli, soprattutto

basati su schemi *rush* ed *ultrarush*. Sono però scarsi gli studi che valutano esclusivamente popolazioni pediatriche.

Tutti i protocolli utilizzati prevedono una prima fase di aumento della dose, detta di *induzione*, con diversi schemi (Tab. II) che serve a raggiungere la dose di *mantenimento* che dura da 3 a 5 anni, con la somministrazione di dose da 100 mcg ogni 4-6 settimane.

Inizialmente la fase di induzione era eseguita in modo tradizionale (1 dose/settimana) con tempi ovviamente lunghi per il raggiungimento della dose di mantenimento. Successivamente si è iniziato ad eseguire somministrazioni "a grappolo" (*clustered*) in modo da ridurre il numero delle visite e quindi i costi diretti e indiretti della VIT. Negli ultimi anni sono stati anche proposti schemi molto rapidi (*rush* ed *ultrarush*) in cui la dose di mantenimento viene raggiunta in pochi giorni in regime di ricovero.

I differenti schemi elencati presentano diversi vantaggi e svantaggi.

Il tipo *rush/ultrarush* ha sicuramente il vantaggio di avere una fase di induzione molto rapida e quindi preferibile nei pazienti che necessitano di una copertura in tempi ristretti (ad esempio se la VIT deve essere effettuata a poche settimane dall'inizio della stagione tardo primaverile-estiva), ma richiede l'ospedalizzazione del paziente per il monitoraggio delle reazioni avverse che si verificano in una discreta percentuale dei casi.

Lo schema *clustered* è più lento rispetto a quello *rush*, anche se più veloce rispetto alla immunoterapia *tradizionale*, e complessivamente sembra avere una minore incidenza di reazioni sistemiche rispetto agli schemi *rush/ultrarush* (anche se queste percentuali variano ampiamente negli studi riportati in letteratura). Ha inoltre l'indiscusso vantaggio di non esigere il ricovero del paziente che

TAB. II.
Schemi di immunoterapia specifica.

Tipo di VIT		Durata della fase di induzione
Convenzionale	Dosi settimanali crescenti (1 dose/settimana)	12-14 settimane
<i>Clustered</i>	Sedute settimanali (1 seduta/settimana) con più dosi crescenti per seduta	4-8 settimane
<i>Rush</i>	Più dosi crescenti per seduta, ripetute nell'arco di qualche giorno	3-5 giorni
<i>Ultrarush</i>	Più dosi crescenti per seduta, ripetute nell'arco di qualche giorno	1-2 giorni

viene seguito in regime ambulatoriale/day hospital, con riduzione dei costi diretti e aumento della compliance.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali in letteratura, come accennato sopra, vengono riportate diverse percentuali (0-38%) (Tabb. III, IV)

TAB. III.

Incidenza di reazioni sistemiche nei protocolli di somministrazione *rush/ultrarush*.

Studio	Popolazione	Protocollo	Reazioni sistemiche per		Note
			Paziente	Iniezione	
Birnbaum 2003 ¹⁴	258 (51 Bb)	<i>Ultrarush</i> 210 min	12,7%		
Laurent 1997 ¹⁵	97 (8-74 aa)	<i>Rush</i> 4 gg	No RS (ma 34 pz qualche reazione, ipotns, dispnea, cefalea...)		
Brehler 2000 ¹⁶	966 (2-84 aa)	Divisi 3 protocolli Gruppo 1: 7-9 gg Gruppo 2: 3-6 gg Gruppo 3: 2 gg	TOTALE 15,2% pz reaz sistemiche 18,2% ape, 22,9% vespa 12,5% ape, 13,9% vespa 8,8% ape, 11,0% vespa		
Westall 2001 ¹⁷	68 (13-71 aa)	<i>Rush</i> 5 gg	38% pz	3,8% iniezioni	Adrenalina 1,4% delle iniezioni
Sturm 2002 ¹⁸	101 (4-71 aa)	<i>Rush</i> 4 gg	6,9% pz (7/101)	0,47% (8/1718)	Nessuno
Wenzel 2003 ¹⁹	178 (10-76 aa)	<i>Rush</i> in 7 gg	17,9% pz		4,9% ha sospeso la VIT per effetti collaterali
Schiavino 2004 ²⁰	57	<i>Ultrarush</i> 1 gg	7% reazioni sistemiche modeste (hanno richiesto intervento ER)		
Steiss 2006 ²¹	43 bamb/adol 4-18 aa	38 <i>ultrarush</i> in 2 gg (8 iniez tot) 5 <i>ultrarush</i> in 2 gg (9 iniez tot)	Nessuna reazione sistemica		
Roll 2006 ²²	67 (9 pz con < 20 aa)	<i>Ultrarush</i> in 4 ore	15,6% (10/64)		Premedicati con antistaminico
Pasaoglu 2006 ²³	18 (18-53 aa)	<i>Rush</i> in 7 gg	5,55% (1 paziente)	0,85% (4/469)	1,66% per ape (4/240)

TAB. IV.

Incidenza di reazioni sistemiche nei protocolli di somministrazione *clustered*.

Studio	Popolazione	Protocollo	Reazioni sistemiche per paziente	Note
Tarhini 1992 ³⁰	100	<i>Clustered</i> (3 visite/settimana)	0%	
Moreno 1999 ³¹	70	<i>Clustered</i> 3 visite/settimana	1,42% (1/70 pz)	
Quercia 2001 ³²	20	<i>Clustered</i> con preparato acquoso; 1 visita/settimana (n° iniezioni per seduta: 5-1-1-1-2-2)	0,5% (1/20 pz)	
	20	Protocollo <i>rush</i> con preparato acquoso	35% (7/20 pz)	
	15	<i>Clustered</i> con preparato depot; 1 visita/settimana (n° iniezioni per seduta: 4-2-2-2-2)	0%	
Mellerup 2000 ³³	117	Divisi in 3 gruppi (2 acquoso + depot / 1 solo depot)	12% (14/117)	
Novembre 2009	33 (età media 9 anni e 2 mesi)	<i>Clustered</i> con preparato acquoso 1 visita alla settimana	3% (1/33)	0,06% (1/1725)

di comparsa di reazioni sistemiche in corso di immunoterapia per imenotteri. Risulta tuttavia difficile confrontare le percentuali delle reazioni avverse dei differenti protocolli sia per la diversità di somministrazione della fase rapida, sia per le caratteristiche dei pazienti inclusi negli studi analizzati.

La fase di induzione va in genere continuata con la fase di mantenimento, per un periodo di 3-5 anni, monitorando l'andamento delle IgE specifiche sia con i test cutanei che con i test in vitro con l'obiettivo della negativizzazione dei tests prima della sospensione definitiva, da effettuarsi comunque dopo 3-5 anni. Indipendentemente dal tipo di protocollo utilizzato, viene riportata un'efficacia della VIT tra 80-100%, valutata sia con eventi di ripuntura accidentale sia con test di provocazione in ambito ospedaliero ⁶.

QUALE PROTOCOLLO DI TRATTAMENTO PER LA VIT?

I diversi protocolli di trattamento delle reazioni sistemiche da veleno di imenotteri proposti in letteratura sono comparabili tra loro con qualche difficoltà, in considerazione della diversa sequenza delle dosi nella fase di induzione, della diversa classificazione delle reazioni avverse, e anche della non uniforme scelta dei pazienti da trattare.

Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, fino a qualche tempo fa vi era l'opinione che i bambini andassero incontro ad una remissione, o ad un'attenuazione dell'allergia al veleno di imenotteri. In realtà in una recente analisi di Golden et al. ¹¹ viene evidenziato come, anche se nella maggior parte dei bambini l'allergia al veleno di imenotteri tende a risolversi spontaneamente con l'età, una percentuale di pazienti continua a presentare reazioni sistemiche anche dopo diversi anni e che se questi, pur con reazioni modeste, vengono riesposti a puntura possono presentare anche reazioni sistemiche severe. In particolare è stato analizzato un gruppo di 1033 bambini, valutati per reazioni di diversa gravità alla puntura di insetti, ed è emerso come, in un periodo medio di follow up di 18 anni, i pazienti che non erano stati vaccinati avevano presentato reazioni sistemiche in percentuale significativamen-

te maggiore rispetto a quelli che erano stati trattati con ciclo di immunoterapia (17% vs. 3%). Inoltre, nel sottogruppo di soggetti con reazioni moderato-severe, la differenza era ancora maggiore (32% vs. 5%).

Per questo motivo vi è la necessità di individuare un protocollo che sia allo stesso tempo efficace e che assicuri una bassa incidenza di reazioni sistemiche tenendo presente che la frequenza delle reazioni avverse durante l'immunoterapia per imenotteri è legata:

- al tipo di protocollo scelto;
- all'allergene utilizzato (ape, vespa);
- alla severità delle reazioni precedentemente presentate dal paziente.

Ciò che sembra comunque emergere da una prima lettura della letteratura scientifica è la bassa incidenza di *reazioni sistemiche severe*: la maggior parte degli autori riporta nei pazienti in analisi reazioni sistemiche modeste (grado 1-3) in percentuali che variano dallo 0% al 38% (Tabb. III, IV), mentre le reazioni anafilattiche severe (grado 4) sembrano essere riportate al massimo fino all'1%.

Negli ultimi anni i protocolli *rush* ed *ultrarush* sono stati molto utilizzati e proposti anche nei bambini, anche se negli studi presentati i pazienti pediatrici spesso vengono inclusi nella popolazione adulta in esame. Poco invece è stato pubblicato sui protocolli *clustered*, in particolare nella sola popolazione pediatrica.

STUDI SULLA VIT PER VELENO DI IMENOTTERI CON SCHEMI *RUSH*

Il primo tentativo di studio prospettico con un protocollo *ultrarush* è stato effettuato nel 1983 ¹².

La prima casistica è del gruppo di Birnbaum et al. ¹³ successivamente riaggiornata nel 2003 che utilizza uno schema *ultrarush* in 210 minuti ¹⁴. Vengono riportate reazioni sistemiche in 33/258 pazienti (12,7%) durante la fase di induzione, comprendenti sia orticaria e/o angioedema e/o eritema in 24 pazienti, e ipotensione in 9 pazienti. Gli Autori concludono quindi osservando come le reazioni sistemiche avvengano quasi esclusivamente durante la fase rapida; l'aumento veloce della dose può essere considerato quindi un fattore di rischio per comparsa di reazioni sistemiche.

La difficoltà nella comparazione degli studi, data la non uniforme valutazione delle reazioni avverse, è evidente se si prende in considerazione il lavoro del gruppo di Laurent et al.¹⁵. Gli Autori hanno esaminato un gruppo di 97 pazienti consecutivi (53M, 44F), con età compresa tra 8-74 anni, che avevano ricevuto immunoterapia *rush*. Gli Autori non riportano *reazioni sistemiche severe* anche se 35/97 hanno presentato qualche tipo di reazione (tra cui ad esempio ipotensione moderata, dispnea transitoria, astenia e cefalea). Nessuno di questi pazienti ha avuto bisogno di adrenalina ma 11 pazienti sono stati trattati con antiistaminico, 4 pazienti con desametasone e 2 pazienti con paracetamolo. Viene in seguito riportato dagli stessi Autori che lo stesso tipo di protocollo è stato effettuato nei 15 anni precedenti la pubblicazione dello studio, per un totale di 1641 cicli di VIT, con comparsa di reazioni sistemiche con necessità di adrenalina solo in 7 casi (< 1%). Indubbiamente la percentuale di reazioni avverse riportate in questo studio è bassa, e la severità dei sintomi riportati non è certo classificabile come anafilassi, ma segnalare un'assenza di *reazioni sistemiche severe* in presenza di pazienti che hanno riportato ipotensione o dispnea fa sovrastimare la effettiva tollerabilità del protocollo in esame.

Brehler et al. in uno studio retrospettivo¹⁶ hanno valutato un gruppo di 966 pazienti trattati con 1055 VIT dal 1992 al 1997. I pazienti venivano divisi in tre gruppi di trattamento:

1. somministrazione di 20 iniezioni di VIT in un periodo di 7-9 giorni;
2. somministrazione di 10-14 iniezioni di VIT in un periodo di 3-6 giorni;
3. somministrazione di 9 iniezioni di VIT in un periodo di 2 giorni.

Gli Autori riportano le reazioni avverse in una complessa tabella, divisa per gruppo di trattamento, per tipo di veleno, con le percentuali relative alle reazioni totali, alle reazioni dopo riduzione della dose (sia sistemiche che trattate farmacologicamente) alle reazioni cutanee generalizzate (trattate e non trattate) e alle sole reazioni sistemiche. Gli Autori non riferiscono "alcuna reazione anafilattica grave e nessun caso di ipotensione severa, collasso o

perdita di coscienza, e la maggior parte delle reazioni segnalate vengono classificate come modeste e ad autorisoluzione, senza necessità di alcun trattamento". In realtà con un'analisi più dettagliata emerge come il 21,2% dei pazienti (224/966) abbia presentato "*qualche tipo di reazione avversa*": 124/966 pazienti (11,8%) reazioni cutanee generalizzate e 160/966 pazienti (15,2%) reazioni sistemiche. Vengono riportati anche altri tipi di reazione, che però gli Autori hanno attribuito a "fattori emozionali". È da segnalare però che sono stati somministrati 75 trattamenti antiistaminici per bocca (7,1%) e 31 antiistaminici per via EV (2,9%); corticosteroidi EV sono stati utilizzati in 8 occasioni (0,8%) per la maggior parte in corso di orticaria. Nessuno ha avuto bisogno di adrenalina; in 70 trattamenti (6,6%) è stato necessario ridurre la dose di somministrazione dell'immunoterapia: in 56 casi (5,3%) sono stati aggiunte anche terapie farmacologiche per il controllo sintomatologico.

In generale le reazioni avverse erano leggermente meno frequenti nei pazienti trattati con VIT per vespa (20,9%) rispetto all'ape (23,8%) e si documentava una differenza significativa nell'incidenza di reazioni cutanee generalizzate (trattate con farmaci EV) nei trattati con VIT per vespa (10,5%) rispetto all'ape (21,3%), con $p < 0,001$. Per le reazioni sistemiche invece non è stata trovata alcuna differenza significativa tra vespa (15,5%) ed ape (12,3%), ma i soggetti sottoposti a VIT per ape hanno richiesto più spesso trattamenti EV (4,9%) rispetto a quelli sottoposti a VIT per vespa (2,8%).

Nella popolazione in esame gli Autori hanno identificato come fattori di rischio per comparsa di reazioni avverse il sesso femminile e la presenza di dispnea alla puntura di insetto, mentre l'età > 50 anni, l'orticaria alla puntura ed il passaggio dal gruppo 1 al gruppo 2 e 3 sembrano essere associati ad un diminuito rischio. In conclusione gli Autori ritengono sicuro questo protocollo in 2 giorni, in uso routinario nel loro dipartimento, per il quale non è stata osservata alcuna reazione avversa severa.

Il gruppo australiano di Westall et al.¹⁷ ha effettuato una analisi retrospettiva di un gruppo di 68 pazienti (51 M, 17 F) con età compresa

tra 13-71 anni, valutati negli anni 1989-1999 per reazioni avverse a punture di insetto e candidati per immunoterapia.

Gli Autori riportano comparsa di reazioni cutanee in sede di iniezione in tutti i soggetti. Reazioni sistemiche vengono riportate invece nel 38% dei pazienti (26/68) pari al 3,8% delle iniezioni (36/949); la quasi totalità delle reazioni sistemiche era dovuta ad immunoterapia per *Apis Mellifera*. La necessità di utilizzo di adrenalina nel 1,4% delle iniezioni (11 per ape e 1 per vespa, corrispondenti a 11 pazienti per ape e 1 paziente per vespa) viene giustificato dagli Autori per la maggiore frequenza di VIT per Ape che viene effettuata in Australia rispetto all'Europa e agli Stati Uniti e alla minore tollerabilità dell'estratto per *Apis Mellifera* rispetto agli altri imenotteri. Non è stata trovata correlazione significativa tra le reazioni di grado 4 presentate alla puntura rispetto alla comparsa di anafilassi durante la VIT ($p = 0,63$), né alcuna associazione tra le caratteristiche dei pazienti che hanno presentato reazioni e quelli asintomatici, tranne che per l'età (minore nei pazienti con reazioni).

Il gruppo di Sturm et al.¹⁸ ha pubblicato qualche anno fa uno studio sull'utilizzo di un protocollo *rush* in 4 giorni in pazienti considerati ad alto rischio. Sono stati analizzati tutti i pazienti afferiti al centro austriaco negli anni 1994-2001, di cui 101 poi inclusi in uno studio retrospettivo.

Sono state osservate reazioni sistemiche dopo 8/1718 iniezioni (0,47%) in 7/101 pa-



FIG. 1.
Somministrazione di VIT in una bambina.



FIG. 2.

zienti (6,9%). In particolare la maggior parte delle reazioni (7/8) sono state presentate nei pazienti trattati con VIT per ape (3 reazioni di grado 1, 2 reazioni di grado 2 e 2 reazioni di grado 3, classificate sec. Ring & Messmer) e 1 solo paziente trattato per VIT per *Vespula* ha presentato 1 reazioni di grado 2. Inoltre gli Autori hanno analizzato le reazioni sistemiche presentate secondo fasce di età, in cui si evidenzia una maggiore percentuale di reazioni nella fascia pediatrica (1-10 anni).

Nel 2003 il gruppo di Wenzel et al. pubblica i risultati dello studio retrospettivo¹⁹ su un gruppo di 178 pazienti, comprendenti anche bambini (range età 10-76 anni).

Sono state segnalate reazioni sistemiche nel 17,9% dei pazienti; in particolare: 15 pazienti (8,4%) hanno presentato reazioni di grado 1; 7 pazienti (3,9%) di grado 2; 6 pazienti (3,3%) di grado 3 e 4 pazienti (2,2%) di grado 4. Nessuno ha avuto bisogno dell'adrenalina; sono stati però somministrati sia antiistaminici che corticosteroidi EV.

146 pazienti (82,2%) non hanno presentato alcuna reazione o al massimo solo reazioni locali.

In 9 pazienti (4,9%) la VIT è stata successivamente interrotta per effetti collaterali che ne impedivano il proseguimento. A questo dato, particolarmente importante, non viene però dato un adeguato risalto.

Il gruppo di Schiavino et al.²⁰ ha analizzato un gruppo di 57 pazienti, sottoposti a proto-

collo *ultrarush* in un giorno, con dose cumulativa di 101,1 mcg con somministrazione in 6 iniezioni in 2,5 ore. Tutti i pazienti hanno completato il protocollo tranne uno. Il 18% (10/57) ha presentato modeste reazioni locali mentre l'11% (6/57) ha presentato reazioni locali severe. Gli Autori segnalano anche che il 7% (4/57) dei pazienti ha presentato reazioni sistemiche modeste che hanno richiesto intervento al pronto soccorso.

Nell'unico studio pediatrico del gruppo di Steiss et al.²¹ sono stati analizzati 43 fra bambini ed adolescenti tra 4-18 anni, con storia di reazione sistemica di grado 1-4° (Mueller) alla puntura di ape e vespa che hanno effettuato VIT *ultrarush*.

Su 43 pazienti non viene segnalata nessuna reazione sistemica né durante né dopo l'immunoterapia. Gli Autori riportano che 11 pazienti (25,6%) hanno presentato iperemia cutanea estesa (> 5 cm massimo 20 cm), mentre 7 pazienti (16,2%) hanno mostrato una reazione cutanea locale con iperemia+edema (> 5 cm, massimo 15 cm). La dose mediana di reazione era di 40-80 mcg e la dose cumulativa mediana era di 151,11 mcg.

Non si evidenziano differenze tra ape e vespa. Non si segnalano reazioni avverse durante la fase di induzione e non sono state necessarie riduzioni della dose per effetti collaterali. La dose di mantenimento è stata tollerata bene in tutti i pazienti e non sono state osservate reazioni tardive. Tutti i pazienti sono stati dimessi il secondo giorno, e addirittura 8 pazienti dimessi già 4 ore dopo la prima dose di mantenimento di 100 mcg.

Altri studi²²⁻²³ che hanno utilizzato lo schema *rush* o *ultrarush* su casistiche meno numerose hanno fornito frequenze di reazioni sistemiche del 5-15% circa (Tab. III).

STUDI SULLA VIT PER VELENO DI IMENOTTERI CON SCHEMI CLUSTERED

Per quanto riguarda i protocolli *clustered*, il gruppo di Parmiani et al.²⁴ ha valutato l'utilizzo dello schema *clustered* non solo per il trattamento dell'allergia agli imenotteri ma anche per il trattamento di alcune allergie respiratorie.

Gli Autori evidenziano come i primi studi pubblicati, che utilizzavano un protocollo *clustered*, non erano stati pensati "a scopo scientifico", cioè per una valutazione specifica dello schema *clustered*. Alcuni hanno utilizzato un preparato acquoso per la fase di induzione e successivamente, per il mantenimento, un preparato depot; in altri mancano i dati sulla comparsa di reazioni avverse, e spesso i pazienti effettuavano una premedicazione rendendo così ancor più difficile la comparazione dei risultati²⁵⁻²⁹.

Negli anni successivi invece sono stati pubblicati altri studi, più "rigorosamente" scientifici con incidenza di reazioni sistemiche tra lo 0-12% (Tab. IV), in cui veniva analizzata più in dettaglio sia l'efficacia che la tollerabilità dei protocolli *clustered*³⁰⁻³².

In particolare è interessante lo studio pubblicato dal gruppo di Quercia et al.³² in cui gli Autori hanno valutato la tollerabilità di diversi schemi di immunoterapia per *Apis Mellifera*. I pazienti, tutti con precedenti reazioni grado 2-4 secondo Muller, erano stati randomizzati in 3 gruppi di trattamento: a) protocollo *clustered* con preparato acquoso; b) protocollo *rush* con preparato acquoso; c) protocollo *clustered* con preparato depot. Venivano segnalate reazioni cutanee estese in 4 pazienti del gruppo A, 4 pazienti del gruppo B e 1 paziente del gruppo C ($p < 0,009$); reazioni sistemiche severe venivano riportate in 1 paziente del gruppo A, in 7 pazienti del gruppo B e in nessun paziente del gruppo C ($p < 0,003$). Dall'analisi dei dati non emergeva alcuna differenza significativa nella frequenza delle reazioni avverse tra i due gruppi trattati con protocollo *clustered*, mentre sembrava meglio tollerato il protocollo *clustered-depot* rispetto allo schema *rush*-acquoso.

Nel 2000 Møllerup et al.³³ hanno esaminato retrospettivamente 657 pazienti trattati con immunoterapia, sia per inalanti che imenotteri, con protocollo di tipo *clustered*.

117/657 (17,8%) pazienti erano stati trattati per immunoterapia per imenotteri; fra questi pazienti venivano segnalate reazioni avverse di grado 2-4 (classificazione sec. Position Paper EAACI 1993) in 14 pazienti, di cui 2 di

grado 4 (un paziente trattato con VIT per vespa ed uno trattato per ape) entrambe trattate con adrenalina.

Sempre con un *protocollo di tipo clustered*, presso l'Unità di Allergologia dell'Ospedale Pediatrico Meyer (Firenze) è stato esaminato retrospettivamente un gruppo di 33 bambini (età media all'arruolamento di 9 anni e 2 mesi), di cui 27 maschi e 6 femmine, valutati nel periodo gennaio 2000 - maggio 2008 per riferite reazioni avverse a puntura di insetti.

12/33 pazienti hanno presentato *reazioni cutanee lievi* (36,5%) e 7/33 hanno riportato *reazioni cutanee estese* (21%).

Un solo paziente (incidenza 3% per paziente, 0,06% per iniezione) ha riportato una *reazione sistemica* ad una iniezione, con comparsa di costrizione in gola con diffusa iperemia cutanea. Il paziente è stato subito trattato con cortisonico EV, antistaminico PO e aerosol con adrenalina e salbutamolo, e mantenuto in osservazione per qualche ora. La reazione si è verificata nella fase di induzione, alla dose di 0.55 mL del flacone da 100 ng/mL. In seguito il paziente non ha più presentato altre reazioni.

CONCLUSIONI

L'analisi degli studi pubblicati evidenzia una certa discordanza sulla incidenza di reazioni sistemiche (RS) in corso di VIT per veleno di imenotteri, ma una sostanziale rarità di effetti sistemici gravi.

Per quello che riguarda gli schemi veloci o ultraveloci (*rush* e *ultrarush*) la incidenza di RS varia dallo 0 al 38% (Tab. III). Va sottolineata la scarsa comparabilità fra i vari studi, soprattutto per la non uniforme valutazione delle RS. La fase di induzione appare quella maggiormente correlata con la insorgenza di reazioni sistemiche.

In generale la gravità della reazione iniziale non è associata ad una aumentata frequenza di RS, mentre la presenza di dispnea al momento della reazione ed il sesso femminile sono stati associati ad una maggiore frequenza di RS, e la presenza di solo orticaria ad una minore frequenza di RS^{16 17 22}.

La necessità di interruzione della VIT è stata segnalata solo negli studi che hanno utiliz-

zato protocolli *rush*¹⁹. A questo dato, particolarmente importante, non viene dato il giusto rilievo.

In molti studi sono stati valutati anche soggetti in età pediatrica^{14-16 18 19 22}. In uno studio¹⁸, l'età inferiore a 10 aa si associa ad una elevata frequenza di RS, e viceversa in un altro studio l'età > di 50 aa si associa ad una ridotta incidenza di RS¹⁶.

D'altro canto l'unico studio sulla *rush/ultra-rush* che ha considerato una popolazione esclusivamente pediatrica (43 soggetti di 4-18 aa)²¹ non riporta alcuna reazione sistemica, contrariamente a quanto riportato in altre casistiche che hanno studiato sia pazienti adulti che bambini.

Gli studi che hanno valutato la frequenza di reazioni sistemiche in corso di protocolli *clustered* sono relativamente pochi, ma riportano basse frequenze di RS (0-12%, Tab. IV). Di particolare interesse lo studio di Quercia che riporta una migliore tollerabilità dei protocolli *clustered* rispetto a quelli *rush*.

Anche nella nostra esperienza lo schema *clustered* si è dimostrato pratico e sicuro e tutto sommato preferibile alla *rush* nella normale gestione dei pazienti che devono effettuare la VIT per imenotteri. In generale la scelta del tipo di schema di somministrazione va effettuata in accordo con le esigenze del paziente o della famiglia dopo una corretta informazione sui rischi ed i benefici di ogni singola procedura. Una vera indicazione al trattamento *rush* è rappresentata dalla necessità di ottenere una immunizzazione in tempi rapidi (esempio durante la stagione di massima esposizione alle punture, cioè tarda primavera-estate, o per esigenze familiari).

BIBLIOGRAFIA

- 1 Golden DB. *Epidemiology of allergy to insect venoms and stings*. Allergy Proc 1989;10:103-7.
- 2 Charpin D, Birnbaum J, Vervloet D. *Epidemiology of Hymenoptera allergy*. Clin Exp Allergy 1994;24:1010-5.
- 3 Novembre E, Cianferoni A, Bernardini R, Veltroni M, Ingargiola A, Lombardi E, et al. *Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features*. Clin Exp Allergy 1998;28:834-8.
- 4 Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, eds. *Insect allergy*. In: *Middleton's Allergy: principle and practice*. 6th ed. St Louis: Mosby 2003, pp. 1475-1486.

- 5 Golden David BK. *Insect sting allergy and venom immunotherapy: a model and a mystery*. JACI 2006;116:439-47.
- 6 Moffitt JE, Golden DB, Reisman RE, Lee R, Nicklas R, Freeman T, et al. *Stinging insect hypersensitivity: a practice parameter update. Box 6, A, B and C*. J Allergy Clin Immunol 2004;114:869-86.
- 7 Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wüthrich B, Blaser K. *Role of interleukin 10 in specific immunotherapy*. J Clin Invest 1998;102:98-106.
- 8 McHugh SM, Deighton J, Stewart AG, Lachmann PJ, Ewan PW. *Bee venom immunotherapy induces a shift in cytokine responses from a TH2 to a TH1 dominant pattern: comparison of rush and conventional immunotherapy*. Clin Exp Allergy 1995;25:828-38.
- 9 Jutel M, Pichler WJ, Skrbic D, Urwyler A, Dahinden C, Müller UR. *Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN- γ secretion in specific allergen stimulated T cell cultures*. J Immunol 1995;154:4187-94.
- 10 Lichtenstein LM, Valentine MD, Sobotka AK. *A case for venom treatment in anaphylactic sensitivity to Hymenoptera sting*. NEJM 1974;290:1223-7.
- 11 Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Hamilton RG, Lichtenstein LM. *Outcomes of allergy to insect stings in children, with and without venom immunotherapy*. NEJM 2004;351:668-74.
- 12 Van der Zwan JC, Flinterman J, Jankowski IG, Kerckhaert JA. *Hyposensitisation to wasp venom in six hours*. BMJ 1983;287:1329-31.
- 13 Birnbaum J, Charpin D, Vervloet D. *Rapid Hymenoptera venom immunotherapy: comparative safety of three protocols*. Clin Exp Allergy 1993;23:226-30.
- 14 Birnbaum J, Ramadour M, Magnan A, Vervloet D. *Hymenoptera ultra-rush venom immunotherapy (210 min): a safety study and risk factors*. CEA 2003;33:58-64.
- 15 Laurent J, Smiejan JM, Bloch-Morot E, Herman D. *Safety of Hymenoptera venom rush immunotherapy*. Allergy 1997;52:94-6.
- 16 Brehler R, Wolf H, Kutting B, Schnitker J, Luger T. *Safety of a two-day ultrarush insect VIT protocol in comparison with protocols of longer duration and involving a larger number of injections*. J Allergy Clin Immunol 2000;105:1231-5.
- 17 Westall GP, Thien FCK, Czarny D, O'Hehir RE, Douglass JA. *Adverse events associated with rush Hymenoptera venom immunotherapy*. Med J Aust 2001;174:227-30.
- 18 Sturm G, Kranke B, Rudolph C, Aberer W. *Rush Hymenoptera venom immunotherapy: a safe and practical protocol for high-risk patient*. J Allergy Clin Immunol 2002;110:928-33.
- 19 Wenzel J, Meissner-Kraemer M, Bauer R, Bieber T, Gerdson R. *Safety of rush insect venom immunotherapy. The results of a retrospective study in 178 patients*. Allergy 2003;58:1176-9.
- 20 Schiavino D, Nucera E, Pollastrini E, De Pasquale T, Buonomo A, Bartolozzi F, et al. *Specific ultrarush desensitisation in Hymenoptera venom-allergic patients*. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;92:409-13.
- 21 Steiss JO, Jodicke B, Lindemann H. *Modified ultrarush insect VIT protocol for children*. Ann Asthma Proc 2006;27:148-50.
- 22 Roll A, Hofbauer G, Ballmer-Weber Bk, Schmid-Gendelmeier P. *Safety of a specific immunotherapy using a four-hour ultra-rush induction scheme in bee and wasp allergy*. J Invest Allergol Clin Immunol 2006;16:79-85.
- 23 Pasaoglu G, Sin BA, Misirligil Z. *Rush Hymenoptera Venom immunotherapy is efficacious and safe*. J Invest Allergol Clin Immunol 2006;16:232-8.
- 24 Parmiani S, Fernández Távora L, Moreno C, Guardia P, Rico P. *Clustered schedules in allergen-specific immunotherapy*. Allergol Immunopathol Madr 2002;30:283-91.
- 25 Hunt KJ, Valentine MD, Sobotka AK, Benton AW, Amodio FJ, Lichtenstein LM. *A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity*. N Engl J Med 1978;299:157-9.
- 26 Golden DB, Valentine MD, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM. *Regimens of Hymenoptera venom immunotherapy*. Ann Intern Med 1980;92:620-4.
- 27 Müller U, Lanner A, Schmid B, Boschof M, Dreborg S, Hoigné R, et al. *A double-blind study on immunotherapy with chemically modified honeybee venom: monomethoxypolyethylene glycol-coupled versus crude honeybee venom*. Int Arch Allergy Appl Immunol 1985;77:201-9.
- 28 Malling HJ, Djurup R, Sondergaard I, Weeke B. *Clustered immunotherapy with yellow jacket venom*. Allergy 1985;40:373-83.
- 29 Ewan PW, Deighton J, Wilson AB, Lachmann PJ. *Venom-specific IgG antibodies in bee and wasp allergy: lack of correlation with protection from stings*. Clin Exp Allergy 1993;23:647-60.
- 30 Tarhini H, Knani J, Michel FB, Bousquet J. *Safety of venom immunotherapy administered by a cluster schedule*. J Allergy Clin Immunol 1992;89:1198-9.
- 31 Moreno C, Guerra F. *Immunoterapia con veneno de himenopteros. Seguridad de una pauta agrupada*. Alergol Inmunol Clin 1999;14:315-21.
- 32 Quercia O, Rafanelli S, Puccinelli P, Stefanini GF. *The safety of cluster immunotherapy with aluminium hydroxide-adsorbed honey bee venom extract*. J Invest Allergol Clin Immunol 2001;11:27-33.
- 33 Møllerup MT, Hahn GW, Poulsen LK, Malling HJ. *Safety of allergen-specific immunotherapy. Relation between dosage regimen, allergen extract, disease and systemic side-effects during induction treatment*. Clin Exp Allergy 2000;30:1423-9.