

Rinocongiuntivite allergica

Commissione Rinocongiuntivite della SIAIP

Anna Maria Zicari¹ (*responsabile*), Elisa Anastasio²,
Luigia Brunetti³, Matteo Gelardi⁴, Gian Luigi Marseglia⁵,
Attilio Maria Varricchio⁶, Mariangela Tosca⁷

Definizione

La rinocongiuntivite allergica è un processo infiammatorio della mucosa nasale dovuto ad una reazione immunologica indotta da allergeni, solitamente inalatori, verso i quali il paziente atopico è specificamente sensibilizzato. In particolare il documento ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)¹ definisce la rinocongiuntivite allergica più precisamente come "patologia della mucosa nasale indotta da una infiammazione IgE-mediata conseguente all'esposizione allergenica". Questa patologia è una delle più comuni condizioni croniche in età pediatrica ed è caratterizzata clinicamente sia da sintomi nasali quali congestione, starnutazione, prurito e rinorrea, sia da sintomi generali quali astenia, malessere. Altri sintomi spesso associati alla rinite e alle sue complicanze sono rappresentati da: tosse, alitosi, faringodinia, russamento, respirazione orale, problemi di apprendimento che complessivamente influiscono negativamente sulla qualità di vita².

La definizione di "rinocongiuntivite allergica" è preferibile rispetto a quella di "rinite allergica", perché la maggior parte dei pazienti presenta, in particolare nelle forme associate a pollinosi, anche sintomatologia oculare.

Epidemiologia

Come per tutte le patologie allergiche anche la prevalenza della rinite in età pediatrica è aumentata in modo

significativo negli ultimi trent'anni^{3,4} come dimostrato in uno studio multicentrico internazionale sull'asma, la rinite e l'eczema in età pediatrica denominato International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). In Italia, nell'ambito del progetto ISAAC è stato dato l'avvio ad uno studio multicentrico, il SIDRIA (Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente), realizzato in dieci aree del Nord, Centro e Sud Italia. Il primo studio SIDRIA, condotto nel 1994-1995, ha coinvolto oltre 40.000 alunni delle scuole elementari e medie ed è stato il primo su questi disturbi realizzato su un campione rappresentativo della popolazione infantile italiana con metodi standardizzati⁵.

Il secondo Studio SIDRIA, condotto a sette anni di distanza dal primo da un gruppo collaborativo nazionale composto da centri di ricerca di diversa collocazione istituzionale (Servizio sanitario nazionale, Università, CNR) e geografica, ha rilevato l'aumento dell'incidenza delle allergie respiratorie nei bambini e negli adolescenti⁶.

L'incremento di prevalenza varia nei diversi Paesi con percentuali comprese tra 0,8% e 14,9% (bambini di 6-7 anni) e tra 1,4% e 39,7% (bambini 13-14 anni)⁷. Per quanto concerne i dati italiani, mediamente la prevalenza di sintomi nasali si attesta sul 17,6% nella fascia 6-7 anni e sul 31,3% nella fascia 13-14 anni⁸. Probabilmente, molteplici fattori ambientali sono responsabili di tali differenze (stato socio-economico, alimentazione, clima, infezioni, caratteristiche dei pol-

Si ringraziano per la collaborazione Daniela Zappalà, Monica Aloe, Massimo Landi, Giuseppe Tedeschi, Silvia Caimmi.

¹ "Sapienza" Università di Roma, Servizio Speciale di Allergologia ed Immunologia Pediatrica, Umberto I Policlinico, Roma; ² Allergologia Pediatrica, Università Magna Graecia, Catanzaro; ³ Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Bari, Università "A. Moro", Bari; ⁴ Unità Operativa di Rinologia, Policlinico Universitario, Bari; ⁵ Clinica Pediatrica, Università di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ⁶ UOSD Videoscopia Diagnostica e Chirurgica delle VAS, P.O. S. Gennaro-ASL Na1; ⁷ U.O.C. Pediatria ad ind. Pneumo-Allergologico, Ist. G. Gaslini, Genova

lini) ⁹; la rinocongiuntivite allergica è infatti una patologia più frequente nei Paesi industrializzati ¹⁰, interessando circa il 10%-20% della popolazione pediatrica. I fattori predisponenti sono stati indagati in numerosi studi che spesso hanno fornito risultati contrastanti, i fattori su cui sembrerebbe esserci maggiore accordo sono: la familiarità per asma o rinite allergica, i livelli sierici di IgE > 100 IU/ mL prima dei sei anni, l'elevato stato socio-economico e la positività agli Skin Prick Test (SPT) ¹¹. La frequentissima familiarità per atopia nei soggetti rinitici ha indotto a tentare di definire la componente genetica sottostante: molti studi hanno dimostrato un'associazione della sensibilizzazione e della rinite con alcuni geni implicati nella modulazione della risposta immune (sistema HLA, produzione di IgE etc) ma in nessun caso è stato possibile dimostrare la responsabilità di un singolo gene. Per tali motivi a tutt'oggi la rinocongiuntivite allergica viene considerata un patologia "multifattoriale" in cui il substrato genetico predisponente ha sicuramente un ruolo fondamentale, ma in cui l'intervento ambientale è determinante per l'instaurarsi della sensibilizzazione prima, e della patologia clinicamente manifesta poi.

Classificazione

I sintomi della rinite allergica possono comparire esclusivamente durante stagioni specifiche o essere perenni con o senza esacerbazioni stagionali o possono infine manifestarsi in maniera episodica in seguito ad esposizione a specifici allergeni inalanti. Si definisce episodica una nuova categoria di rinite allergica caratterizzata da sintomi nasali provocati dall'esposizione occasionale ad aeroallergeni.

La rinocongiuntivite allergica in età pediatrica viene classificata in base alla frequenza e alla severità dei sintomi, secondo il seguente schema (criteri ARIA):

Frequenza dei sintomi:

- INTERMITTENTE: Sintomi presenti in < 4 giorni/settimana o per < di 4 settimane.
- PERSISTENTE: Sintomi presenti in > 4 giorni/settimana o per > di 4 settimane.

Severità dei sintomi:

- LIEVE: Tutte le seguenti:
sonno conservato;
nessuna limitazione nelle attività quotidiane;
nessuna limitazione nell'attività scolastica;
sintomi non fastidiosi.

- MODERATA-GRAVE: uno o più dei seguenti:
sonno disturbato;
limitazione delle attività quotidiane;
riduzione delle prestazioni scolastiche;
sintomi gravi.

Questa classificazione individua quattro categorie rappresentate da:

- 1) Rinite lieve-intermittente.
- 2) Rinite lieve-persistente.
- 3) Rinite moderata/grave intermittente.
- 4) Rinite moderata/grave persistente

Questo nuovo schema classificativo abolisce i termini "stagionale" e "perenne", in passato più utilizzati nella classificazione della rinite allergica, sulla base di alcune considerazioni:

- un allergene inalante che si presenta in maniera stagionale in una specifica area geografica (es. graminacee), può invece essere presente durante tutto l'anno in un'area differente;
- allergeni considerati notoriamente perenni (es. acari) possono determinare riacutizzazione dei sintomi in alcuni determinati periodi dell'anno (fase riproduttiva dell'acaro);
- la frequente polisensibilizzazione è spesso causa di sintomi cronici;
- la flogosi minima persistente mantenuta da concentrazioni anche molto basse di allergene, determina sintomi indipendenti dalla stagione pollinica.

Demoly et al. ¹² hanno dimostrato che il 44% dei pazienti tradizionalmente classificati come "rinitici stagionali", in realtà, in base ai criteri ARIA, erano affetti da rinite persistente e che il 44% dei pazienti affetti da rinite allergica perenne, presentavano in realtà, una rinite intermittente. Dunque, la definizione tradizionale stagionale/perenne e i criteri ARIA, individuano differenti tipologie di pazienti. Un quadro di rinite più severa viene definito in base alla presenza di un maggior numero di sintomi o in base all'influenza sulla qualità di vita. Alcuni dati dimostrano che lo schema classificativo proposto da ARIA non sempre permette di "etichettare" precisamente il singolo paziente, in particolare a volte risulta difficile distinguere una rinite di grado moderato rispetto ad una di grado severo.

Eziopatogenesi

Conoscere la funzione del naso è fondamentale per comprendere l'eziopatogenesi della rinite allergica. È ruolo del naso filtrare, umidificare e regolare la tempe-

ratura dell'aria inspirata. Queste funzioni sono consentite da un'ampia superficie mucosa distribuita su tre turbinati in ogni narice; in particolare, tre strutture (un sottile strato di muco, le ciglia e le vibrisse) che intrappolano le particelle corpuscolate presenti nell'aria, permettono la regolazione della temperatura. Inoltre, l'afflusso di sangue ad ogni narice condiziona la dimensione dei turbinati e influenza la resistenza al flusso aereo.

Le caratteristiche delle particelle filtrate determinano diversi effetti sulla mucosa nasale: agenti irritanti quali fumo di sigaretta o aria fredda causano riniti temporanee, mentre gli allergeni provocano una cascata di eventi che conduce ad una significativa reazione infiammatoria. La rinite può quindi essere considerata come il risultato di un meccanismo di difesa locale delle vie nasali finalizzato ad evitare l'ingresso nel polmone di agenti irritanti e/o allergeni.

I principali allergeni coinvolti nella patogenesi della rinocongiuntivite allergica nei bambini, comprendono sia allergeni presenti in ambiente domestico (acaro della polvere, epitelio di animali domestici, alternaria) sia allergeni dell'ambiente esterno (pollini delle graminacee, pino, betulla...); gli allergeni alimentari risultano essere implicati meno frequentemente¹³. Generalmente, la rinite da cause alimentari si associa ad un interessamento multi-organo. In questi casi l'associazione con rash orticarioide, edema del volto e delle labbra o broncospasmo, suggerisce una reazione IgE mediata. Gli allergeni alimentari più comunemente implicati nella comparsa di sintomi respiratori sono: uovo, proteine del latte vaccino, arachidi, soia, pesce, molluschi e nocciole¹⁴. Molti studi di popolazione riportano l'assenza di sensibilizzazione nel 40% dei bambini con sintomi rinitici cronici, tale condizione viene definita come "rinocongiuntivite non allergica"¹⁵. La diagnosi e il trattamento di quest'ultima forma sono simili a quelli delle forme allergiche.

La reazione allergica necessita di una prima esposizione e di una successiva sensibilizzazione all'allergene causale. La sensibilizzazione agli allergeni "domestici" può comparire prima dei due anni di età, mentre la sensibilizzazione ad allergeni dell'ambiente esterno si sviluppa più frequentemente dopo i 3-5 anni di età; l'età media di comparsa dei sintomi è 9-10 anni.

La reazione allergica inizia con il legame dell'allergene a due molecole di IgE, a loro volta legate al recettore Fcε sulla superficie dei mastociti e dei basofili. Tale legame determina la degranolazione delle mast-cellule con la liberazione di mediatori quali istamina, prostaglandine D2, triptasi, PAF, leucotrieni e altre citochine infiamma-

torie. Queste sostanze causano due tipi di reazione: immediata e ritardata. La prima determina i sintomi acuti dell'allergia per l'interessamento della mucosa nasale (prurito nasale, rinorrea, starnutazione, congestione nasale); la seconda compare dopo alcune ore in seguito al reclutamento delle cellule infiammatorie a livello del tessuto, causato dai mediatori (chemochine) rilasciati dai mastociti. Le cellule infiammatorie sono prevalentemente rappresentate da basofili ed eosinofili che rilasciano a loro volta mediatori infiammatori con persistenza ed auto-mantenimento del processo infiammatorio.

In soggetti particolarmente sensibili, il quadro di infiammazione nasale determinato dagli allergeni può causare un'iper-reattività della mucosa nasale tale che anche piccoli insulti aspecifici possono scatenare sintomi significativi.

Complicanze/patologie associate

La rinite allergica non diagnosticata e/o non curata correttamente ed adeguatamente può:

- incidere negativamente sulle performances scolastiche ed in generale sulla qualità della vita dei bambini e, di riflesso, dei loro genitori;
- avere importanti ripercussioni di carattere socio-economico in termini di spese mediche, assenze scolastiche e giorni di lavoro persi dai genitori;
- comportare l'aumentato rischio di complicanze a carico dei seni paranasali e dell'orecchio medio, nonché l'inevitabile coinvolgimento delle strutture anatomiche delle basse vie aeree.

Congiuntivite

La congiuntivite va considerata, come già detto, vista l'elevata frequenza con cui si presenta in molte forme di rinite, parte integrante del quadro clinico, l'associazione dei sintomi oculari con sintomi rinitici è tipica delle oculoriniti da pollini in cui la definizione di "rinocongiuntivite" è la più calzante. Tuttavia è d'obbligo fare cenno alla classificazione che ARIA propone della congiuntivite allergica descritta di seguito.

Congiuntivite allergica acuta (AAC): caratterizzata da iperemia e chemosi congiuntivali associate a lacrimazione, prurito e bruciore oculare. Di solito è associata all'esposizione occasionale ad epiteli di animali o accidentale a gas o liquidi irritanti.

Congiuntivite allergica stagionale (SAC): è la tipica reazione ai pollini, nei soggetti sensibilizzati i sintomi sono quelli della AAC.

Congiuntivite allergica perenne (PAC): si manifesta nei soggetti sensibilizzati ad allergeni perenni con sintomi simili alla SAc ma molto più sfumati.

Cheratocongiuntivite primaverile (VKC): è un grave disturbo oculare bilaterale del bambino con frequente coinvolgimento corneale; è caratterizzata da ipersecrezione mucosa ed ipertrofia congiuntivale.

Cheratocongiuntivite atopica: è una forma associata ad eczema palpebrale e cutaneo.

Congiuntivite da lenti a contatto (CLC): è una congiuntivite giganto-papillare tipica dei portatori di lenti rigide o morbide.

Nella congiuntivite allergica stagionale e in quella perenne si riconosce un meccanismo fisiopatologico identico a quello che si riscontra a livello della mucosa nasale mentre nella cheratocongiuntivite primaverile ed allergica vi sono lesioni corneali e proliferative che non sono mai presenti nelle forme stagionale e perenne. Tali aspetti rendono queste forme più simili alle NARES che non alla rinite allergica. È stata descritta anche una forma di iperattività corneale all'istamina e alla soluzione iperosmolare assimilabile da punto di vista fisiopatologico alla rinite vasomotoria.

Sinusite e poliposi nasale

La sinusite è correlata alla rinite allergica soprattutto per la contiguità anatomica tra le strutture sinusali e le cavità nasali, infatti, i seni mascellare, etmoidale anteriore e frontale drenano nel meato medio (attraverso il complesso ostio-meatale), mentre i seni etmoidali posteriori nel meato superiore e il seno sfenoidale nel recesso sfeno-etmoidale. La flogosi allergica può indurre ostruzione degli sbocchi dei seni con ristagno delle secrezioni e ridotta aerazione e conseguente infezione. I dati relativi alla prevalenza di sinusite negli allergici e, di riflesso, dell'allergia nei sinusitici cronici sono purtroppo scarsi e frammentari in particolare in età pediatrica.

La poliposi nasale viene considerata una forma di rinosinusite cronica (durata maggiore di 12 settimane).

Otite media essudativa

La relazione tra otite media e rinite infettiva è ben nota nell'età pediatrica in cui l'otite rappresenta quasi costantemente la complicità di un fenomeno flogistico nasale. La relazione però tra otite media e rinite allergica è meno definita e ancora oggetto di dibattito, certamente nella rinite allergica si assiste ad una disfunzione della tuba di Eustachio con fenomeni disventilatori dell'orecchio medio che predisporrebbero al ristagno di secrezioni (otite media essudativa) e alla conseguen-

te infezione. Per contro e a conferma di ciò in pazienti con otite media essudativa l'allergia favorirebbe la persistenza del processo patologico auricolare.

OSAS

Negli ultimi anni è stato sottolineato come la flogosi immunoallergica rivesta una grande importanza nel bambino con disturbi respiratori nel sonno; essi comprendono, in ordine crescente di gravità, il russamento, la sindrome delle aumentate resistenze respiratorie (UARS), la sindrome delle apnee ostruttive (OSAS). La sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) è, in accordo con quanto definito dall'American Thoracic Society, "un disturbo respiratorio che si verifica nel sonno ed è caratterizzato da episodi prolungati di parziale ostruzione e/o di ostruzione completa intermittente (apnea ostruttiva) delle alte vie che disturbano la ventilazione notturna e l'architettura del sonno, ed è solitamente associato ad una riduzione della saturazione ematica di O₂"¹⁶.

In letteratura risultano disponibili pochi lavori epidemiologici nei quali la prevalenza dei disturbi respiratori del sonno in età prescolare e scolare varia ampiamente: dal 3,2% al 12,1% per quanto concerne il russamento abituale e dall'1,1% al 2,9% per quanto concerne l'OSAS^{17 18}.

In linea con tali stime il nostro lavoro ha mostrato una prevalenza del 4,9% per il russamento abituale e dell'1,8% per l'OSAS¹⁹.

Oggi la rinite allergica è presente in circa il 40% dei bambini, l'OSAS nel 2%. Ci sono convincenti evidenze che la rinite allergica aumenti il rischio di OSAS^{20 21}.

La rinite allergica è d'altronde fortemente correlata con l'ipertrofia adenoidea. I bambini con ipertrofia adenoidea mostrano una più alta prevalenza di disturbi del sonno rispetto a quelli che non ne hanno²². I dati epidemiologici disponibili in letteratura dimostrano l'esistenza di una elevata prevalenza di atopici tra i soggetti affetti da OSAS.

McColley et al. hanno studiato prospetticamente 39 soggetti di età pediatrica su di un campione di 156 pazienti eleggibili, russatori abituali, di età compresa fra 1 e 7 anni, verificandone con il RAST (verso trofoallergeni ed aeroallergeni) l'eventuale sensibilizzazione allergica e sottoponendoli ad una polisonnografia. Il 36% dei soggetti studiati aveva una RAST positività²³. I dati ottenuti dall'esame polisunnografico mettevano in evidenza una prevalenza di OSAS del 57% tra gli atopici e del 40% fra i non allergici, dimostrando questo dato che l'allergia può incrementare il rischio di

OSAS attraverso i suoi effetti sull'aumento delle resistenze delle alte vie respiratorie.

Brunetti et al. in uno studio condotto su di un campione di 97 pazienti di età media 4,18 anni, affetti da OSAS di gravità variabile diagnosticata mediante polisonnografia, individuava una prevalenza di atopìa (rilevata mediante tests cutanei) in una percentuale del 33%²⁴. La correlazione fra russamento abituale e rinite allergica (diagnosticata tramite questionario) è stata tra l'altro indagata in una larga popolazione pediatrica (1.142 scolari thailandesi di età compresa tra 6 e 13 anni) da Anuntaseree et al. in uno studio epidemiologico nel 2001. Un'associazione significativa fu dimostrata tra rinite allergica e russamento paragonando il gruppo degli habitual snorers con quello dei non snorers (odds ratio 3,96). La significatività tendeva peraltro ad aumentare con il grado dell'ipertrofia tonsillare²⁵.

Sulit et al. hanno dimostrato associazione tra sintomi di atopìa e SDB in età scolare. In un lavoro condotto su lattanti dal gruppo di Amin è stata dimostrata una prevalenza di russamento del 15% e una correlazione statisticamente significativa con l'atopia²⁶.

Young et al. giungono a dimostrare una correlazione altamente significativa tra russamento abituale e sintomi dovuti a rinite cronica. I pazienti con congestione nasale dovuta ad allergia presentano un rischio 1,8 volte maggiore di avere OSAS moderata o severa se paragonati ai soggetti senza rischio allergico²⁷.

Yi Ching et al. hanno valutato la prevalenza di malattie allergiche (asma, rinite, dermatite atopica) in bambini affetti da russamento. L'associazione statisticamente più significativa con il russamento si realizza quando sono presenti tutte e tre le patologie contemporaneamente²⁸. Esistono sufficienti prove sperimentali che supportano l'ipotesi che le adenoidi siano coinvolte nel processo di sensibilizzazione allergica. Infatti, in uno studio condotto su 32 bambini, di cui la metà allergici, sottoposti ad adenoidectomia, è stata valutata con metodica immunostochimica la rappresentazione di diversi citotipi nei due gruppi di soggetti esaminati. I risultati dimostrano che nel gruppo delle adenoidi allergiche sono significativamente più numerose le cellule CD1a+, cioè le cellule presentanti l'antigene, e gli eosinofili²⁹.

Tali dati furono confermati da Nguyen et al. che riportarono una maggiore rappresentazione di eosinofili e di cellule IL4, IL5 mRNA positive nelle adenoidi degli atopici rispetto a quelle dei non atopici³⁰.

Non meno importanti nella genesi dell'ipertrofia adenoidica, in parte embricantesi con i fattori di rischio per l'atopia, sono il fumo passivo e le infezioni, specie quelle

virali. Il fumo è infatti in grado di determinare, nelle adenoidi di bambini non atopici, un aumento di cellule IgE+, eosinofili, mastcellule IgE+ proprio come negli allergici³¹. Sembra inoltre opportuno sottolineare come numerose osservazioni dimostrino che molti mediatori cellulari liberati nel corso della reazione allergica possano modificare in maniera diretta le varie fasi del sonno. A conferma della stretta relazione flogosi allergica- ipertrofia adenoidica-OSAS si inserisce la dimostrata efficacia dei cortisonici topici nasali nel migliorare le performances respiratorie e la qualità di vita in soggetti affetti da rinite allergica e OSAS, soprattutto attraverso una riduzione della congestione nasale³²⁻³⁴.

Le complicanze dell'OSAS

I Disturbi Respiratori nel Sonno ed in particolare l'OSAS se non trattati possono condurre a serie complicanze. Precedenti lavori hanno segnalato ritardo di crescita³⁵, cuore polmonare, ritardo mentale, morte. Queste sequele sono meno frequenti grazie alla diagnosi ed al trattamento precoce³⁶.

L'OSAS nei bambini è stata associata ad un più alto rischio di malattie cardiovascolari (aumento della pressione arteriosa, alterazioni del ventricolo sinistro³⁷⁻³⁸) e di danni neurocognitivi- comportamentali (riduzione delle performance accademiche, comportamento aggressivo, iperattività, problemi dell'apprendimento)³⁹⁻⁴⁰.

Gozal et al. hanno rilevato valori di PCR più alti in pazienti con OSAS rispetto a quelli riscontrati in pazienti con russamento abituale, ed in particolare, valori maggiori nei soggetti con deficit cognitivi rispetto a quelli con performance normali. Tale interessante studio non solo supporta l'ipotesi che la flogosi sistemica sia una componente fondamentale, conseguenza dell'OSAS, ma suggerisce che l'aumento della risposta infiammatoria, dimostrata dai livelli di PCR, possa aumentare la probabilità di sviluppare danni neurocognitivi⁴².

Nei bambini pochi studi hanno messo in correlazione l'OSAS con obesità e sindrome metabolica. Redline et al. hanno trovato che su 270 bambini e adolescenti con DRS il 70% era in soprappeso e il 59% rispettava i criteri per la sindrome metabolica⁴³.

È ampiamente riconosciuta, pur non essendone ancora precisamente chiariti i meccanismi, la correlazione tra asma e OSAS sia in età pediatrica sia nell'adulto. Entrambe le patologie riconoscono come fattori di rischio rinite, reflusso gastroesofageo e obesità, presentano le stesse citochine e chemochine; inoltre il trattamento dell'OSAS con cPAP migliora i sintomi dell'asma⁴⁴.

La rinite allergica e l'asma

Una serie di evidenze epidemiologiche, fisiopatologiche e cliniche dimostra che asma e rinite sono spesso associate tra loro e che, specie nei bambini e negli adolescenti, la rinite costituisce un fattore di rischio per il successivo sviluppo di asma⁴⁵⁻⁴⁶. Inoltre, nei soggetti affetti da rinite è frequente riscontrare una condizione di iperreattività bronchiale non specifica, che correla con l'infiammazione eosinofila delle vie aeree superiori⁴⁷. Infine, il trattamento di bambini, affetti da rinite allergica, con antistaminici di terza generazione o steroidi nasali è in grado di indurre un significativo miglioramento dei sintomi asmatici⁴⁸⁻⁵⁰. Evidenze di carattere anatomo-patologico, fisiopatologico e clinico hanno pertanto ampiamente dimostrato la stretta correlazione esistente tra vie aeree superiori ed inferiori, per cui nel caso di asma e rinite allergica è possibile parlare di un'unica entità clinica ("United Airway Disease")⁵¹.

La valutazione della comorbidità asma-rinite è stata considerata per continenti: nell'Europa si attesta sull'1,9% nei bambini più piccoli e sul 3,7% in quelli più grandi. Pur essendo l'asma una patologia molto frequente anche in età pediatrica, risulta spesso difficile stabilirne con precisione la reale prevalenza, per ragioni differenti, nelle diverse fasce di età. Nell'adolescente, infatti, specie nei soggetti sensibilizzati agli acari, la coesistenza di asma e rinite è quasi una costante e la presenza dei sintomi provocati dall'interessamento delle vie aeree inferiori, fa talvolta sottostimare i sintomi della rinite. Al contrario, nei bambini in età pre-scolare e scolare che sono prevalentemente sensibilizzati agli acari⁵², il sintomo dominante della rinite è rappresentato dall'ostruzione nasale, spesso non inquadrata come una forma allergica e pertanto sottostimata, anche per la mancanza del corteo sintomatologico classico (rinorrea, starnutazioni, prurito nasale) tipico delle forme pollinose e più caratteristico delle età successive. In questi bambini, di età scolare e prescolare, l'esacerbazione asmatica rappresenta una complicanza comune, soprattutto nel paziente con malattia allergica respiratoria: ricordiamo infatti che ben il 90% delle esacerbazioni asmatiche sono scatenate da infezione virale respiratoria, di cui quasi il 60% imputabile ad infezione da rinovirus. La flogosi allergica favorisce l'innescò del circolo vizioso esistente tra infezioni virali respiratorie ed esacerbazioni asmatiche, dal momento che il paziente allergico appare particolarmente suscettibile alle infezioni virali respiratorie ed in particolare da rinovirus⁵³.

Come ribadito nel recente documento della "Task

Force" dell'European Respiratory Society⁵⁴, l'asma è una malattia infiammatoria cronica, associata ad iperreattività delle vie aeree, che conduce ad episodi ricorrenti di "wheezing", affanno, oppressione toracica e tosse. Tuttavia nel bambino di età inferiore ai 5 anni, i sintomi dell'asma sono variabili e non specifici, ed in tale gruppo di età non possono venire adeguatamente studiate le principali "caratteristiche" dell'asma, ovvero la flogosi delle vie aeree e la funzionalità respiratoria. Pertanto in tale gruppo di pazienti, la definizione di asma andrà fatta con un approccio prettamente descrittivo, ovvero basandosi esclusivamente sulla individuazione di sintomi, che prevede la collocazione in due fondamentali fenotipi, ovvero un "wheezing episodico", che consegue ad un'infezione generalmente virale a carico delle vie aeree superiori ed un "wheezing multi-fattoriale" spesso destinato ad evolvere verso l'asma allergica⁵⁵.

Al contrario dell'asma, la definizione di rinite allergica, anche in età pediatrica, è più stringente e si basa secondo il documento ARIA sulla presenza di sintomi tipici, la dimostrazione della produzione di IgE e l'esposizione a fattori scatenanti specifici: gli allergeni. Si può quindi concordemente considerare che la rinite allergica costituisca la controparte dell'asma a livello delle vie aeree superiori. D'altra canto svariati studi hanno dimostrato come il trattamento della rinite allergica, con antistaminici di ultima generazione o steroidi nasali sia in grado di indurre un significativo miglioramento dei sintomi asmatici e ridurre gli accessi in Pronto Soccorso per esacerbazioni asmatiche⁵²⁻⁵⁴.

Rapporto naso-bronchi: Meccanismi patogenetici

È stato ampiamente dimostrato che la rinite allergica costituisce uno dei più rilevanti fattori di rischio per l'esordio della patologia asmatica e successivamente costituisce un importante fattore di aggravamento. I meccanismi fisiopatologici attraverso i quali la rinite allergica può contribuire alla patogenesi dell'asma o esacerbarla sono: la flogosi allergica nasale, il rilascio sistemico di mediatori e citochine, la respirazione orale dovuta all'ostruzione nasale, il "post-nasal drip", il riflesso rino-bronchiale e la ridotta sintesi nasale di Ossido Nitrico (NO).

- La *flogosi allergica* è caratterizzata da un tipico assetto della risposta immunitaria: la cosiddetta polarizzazione Th2⁵⁶. Nel soggetto allergico infatti prevalgono i linfociti T helper 2 rispetto ai Th1, che fisiologicamente sono predominanti nel soggetto normale. L'abbondanza di Th2 si tradu-

ce in un'augmentata produzione di citochine Th2-dipendenti, tra cui spiccano l'interleuchina 4 (IL-4) e l'Interleuchina 13 (IL-13): entrambe sono fondamentali da un lato per indirizzare la sintesi di IgE specifiche e dall'altro per avviare, mantenere ed amplificare l'inflammatione mucosale, tipicamente caratterizzata da un infiltrato eosinofilo. Sono quindi 3 gli stipiti cellulari caratteristici della reazione allergica: i linfociti Th2 che "orchestrano" la reazione allergica, i mastociti che la scatenano dopo l'esposizione allergenica, e gli eosinofili che sono responsabili del danno tissutale. A questo riguardo, diversi studi hanno evidenziato che il grado di infiltrazione eosinofila (e quindi l'intensità della reazione infiammatoria) è significativamente correlato sia con il quadro clinico che col dato funzionale nasale.

- Da alcuni anni sono state scoperte delle nuove sottopopolazioni di linfociti T che svolgono una funzione regolatoria: i Treg⁵⁷. È stato dimostrato che nel soggetto allergico esiste un difetto funzionale di Treg allergene-specifiche, difetto che può essere colmato dopo un trattamento allergene-specifico⁵⁸. Questo difetto di Treg si traduce in una ridotta produzione di alcune citochine: IL-10 e TGF- β , che, tra le numerose funzioni che esercitano, sono anche responsabili del controllo della sintesi di IgG e IgA allergene-specifiche. A questo proposito va ricordato che un allergene è comunque un antigene: ciò implica che anche un soggetto normale presenti una risposta anticorpale nei confronti dei vari allergeni a cui è esposto, ma le classi sintetizzate sono IgG e IgA, espressione di tolleranza. Nell'allergico invece, essendo scarsamente efficienti le cellule Treg allergene-specifiche e quindi le citochine che orientano verso le classi IgG e IgA, la risposta anticorpale viene indirizzata verso la produzione di IgE. Ancora più recentemente è stata individuata un'altra sottopopolazione T coinvolta nella genesi della reazione allergica: i Th17⁵⁹. D'altro canto sono stati individuati alcuni meccanismi ambientali, quali l'esposizione ad animali e ad endotossine, nella prima infanzia che favorirebbero lo sviluppo di tolleranza e ridurrebbero il rischio di sensibilizzazione ad allergeni e malattia allergica (la cosiddetta "Hygiene Hypothesis").
- La flogosi allergica nasale può raggiungere le vie aeree inferiori attraverso meccanismi di continuità e contiguità, non esistendo una barriera anatomica tra naso e bronchi. Inoltre, durante la complessa ca-

scata di eventi infiammatori della reazione allergica, si assiste ad un rilascio di mediatori e citochine che, oltre ad esercitare un effetto locale, giungono al torrente ematico e diffondono a livello sistemico, raggiungendo anche il distretto bronchiale.

- Un altro meccanismo fisiopatologico importante nel rapporto naso-bronchi è costituito dal venir meno della funzione nasale di "filtro", dovuta all'ostruzione nasale. Il naso garantisce infatti la "climatizzazione" dell'aria inalata: ovvero riscalda, umidifica e filtra l'aria dell'ambiente attraverso i turbinati nasali: queste strutture molto vascolarizzate, grazie alla loro conformazione anatomica, generano dei moti turbolenti che consentono un'ottimale distribuzione del flusso aereo sulla maggior superficie mucosale disponibile. Inoltre, il muco che riveste la mucosa nasale viene continuamente rimosso attraverso un movimento metacronale delle ciglia vibratili presenti sulla superficie epiteliale, che favorisce la clearance delle sostanze potenzialmente nocive (virus, batteri ed allergeni). L'ostruzione nasale determina inoltre l'attivazione riflessa della respirazione orale: ai bronchi giungerà aria relativamente fredda e secca, che rappresenta uno stimolo per l'iperreattività bronchiale.
- Un altro meccanismo fisiopatologico, che giustifica il rapporto naso-bronchi, è rappresentato dal cosiddetto *post-nasal drip*: la cosiddetta "rinorrea posteriore", che raggiungendo le vie aeree inferiori ne stimola gli "irritant receptors" ed il riflesso tussigeno. Inoltre la rinite allergica induce un *riflesso naso-bronchiale* mediato dal vago, che produce un meccanismo broncospastico. Infine, dal momento che le vie aeree superiori (distretto rino-sinusale) producono ossido nitrico (NO) ad azione broncodilatatrice, la ridotta produzione di NO, dovuta al processo flogistico determinato dalla rinite allergica, può contribuire ad aggravare la patologia asmatica.

Da sottolineare che nello stretto rapporto esistente tra naso-bronchi, la persistenza della flogosi allergica, determinata dall'esposizione ambientale ad allergeni, che può essere continuativa nel caso di allergeni perenni, contribuisce alla "cronicità" della malattia allergica, sia a livello nasale che bronchiale, con progressivo deterioramento funzionale e danno anatomico, aggravamento dei sintomi e comparsa di sequele e complicanze.

Partendo da tale osservazione, ovvero che la patologia cronica nasale può indurre un progressivo danno

funzionale delle vie aeree in toto, consideriamo gli studi che abbiano affrontato questa problematica: ovvero la valutazione delle possibili conseguenze della durata della rinite allergica sulla funzionalità bronchiale. Un primo studio preliminare, condotto in un gruppo di giovani adulti, ha avuto come obiettivo la valutazione dell'andamento nel tempo della funzionalità respiratoria, in relazione alla durata della rinite allergica, valutata mediante un particolare parametro: il FEF 25-75%⁶⁰. Questo parametro rappresenta sostanzialmente i flussi aerei distali e sebbene non rivesta un ruolo "codificato" per la diagnosi di asma, è stato proposto come "marcatore precoce" di coinvolgimento bronchiale in pazienti con sola rinite allergica e "spia" di una condizione di iperreattività bronchiale. In un ampio gruppo di pazienti, affetti da rinite allergica persistente, secondo le linee Guida ARIA, che percepivano solo sintomi nasali, si riscontrava una durata della rinite allergica significativamente maggiore in quelli che presentavano ridotti valori di FEF 25-75%, rispetto ai soggetti con normali valori di FEF 25-75%. È stato quindi condotto un successivo studio, su una casistica analoga, che si proponeva come obiettivo primario la valutazione del FEV1 rispetto al predetto, in funzione della durata della rinite allergica. Si dimostrava che la durata della rinite correlava con un progressivo deterioramento della funzionalità bronchiale, valutata mediante i valori di FEV1. Inoltre, si evidenziava una progressione del deterioramento della funzione bronchiale, strettamente correlata alla durata della rinite: infatti la contestuale alterazione di 3 parametri spirometrici (FEV1, FVC e FEF 25-75%) si osservava nei pazienti con rinite di durata maggiore, mentre l'alterazione del solo FEF 25-75% caratterizzava soggetti con rinite di minore durata⁶¹. Questo studio ha individuato due importanti fattori di rischio per lo sviluppo di asma in pazienti con sola rinite allergica: la durata della rinite ed il tipo di sensibilizzazione. In particolare, il rischio di sviluppare asma sale progressivamente in relazione al numero di anni di durata della rinite (OR 1,9/anno). Inoltre, in base al tipo di sensibilizzazione, i soggetti sensibilizzati agli acari presentano un elevato rischio (OR 8,2) di mostrare un FEV1 ridotto (< 80% del predetto) rispetto ai sensibilizzati ad altri allergeni. Un'altra importante caratteristica dell'asma è rappresentata dall'iperreattività bronchiale ed è stato condotto uno studio successivo per valutare una possibile correlazione tra durata della rinite allergica e l'eventuale comparsa di iperreattività bronchiale. Sappiamo

infatti che anche nel soggetto con sola rinite allergica può essere documentata la presenza di iperreattività bronchiale, che può rivestire il significato prognostico di un'evoluzione verso la patologia asmatica.

Correlando la presenza ed il grado di iperreattività bronchiale con la durata della rinite, si è osservato che la presenza di iperreattività di maggiore gravità è associata in maniera significativa ad una maggior durata della rinite⁶².

Analoghi studi sono stati condotti anche in ambito pediatrico.

In un gruppo di 200 bambini (età media: 11 anni), con rinite allergica persistente, che non riferivano sintomi asmatici, è stata effettuata una valutazione spirometrica e riscontrata una riduzione del FEF 25-75% (< 80%) in 62 pazienti (31% dei casi); del FEF 25-75% e FEV1 (< 80%) in 22 pazienti (11% dei casi). Un'analisi multivariata dei dati dimostrava che la durata della rinite (superiore ai 4 anni) e la sensibilizzazione ad allergeni perenni correlavano con la riduzione del FEV1 e del FEF 25-75%. Questo studio confermerebbe anche in ambito pediatrico i dati riscontrati nell'adulto, ovvero che una discreta percentuale di soggetti con rinite allergica presentano anomalie "precoci" della funzionalità respiratoria, anche in assenza di sintomatologia asmatica.

In un gruppo di 190 bambini con rinite allergica persistente, che percepivano solo sintomi nasali, con un FEV1 normale (> 80% del predetto) è stata riscontrata iperreattività bronchiale in 63 soggetti (33%), di cui in 18 si riscontrava iperreattività grave, in 45 moderata, in 90 la risposta al test era "borderline", e solo 37 soggetti risultavano negativi al test di provocazione. In particolare con un'analisi multivariata, sono stati individuati tre fattori significativamente associati con iperreattività grave: una durata della rinite superiore a 4 anni, una riduzione del FEF 25-75% < 74% del predetto e la contemporanea sensibilizzazione ad acari e parietaria⁶³. Da sottolineare che un'elevata percentuale di questo gruppo di pazienti rinitici, che percepivano solo sintomi nasali, presentava anche iperreattività bronchiale⁶⁴. Per tale motivo andrebbe sempre indagata in ciascun bambino con rinite allergica persistente moderata-grave, oltre al tipo di sensibilizzazione allergica, la durata dei sintomi nasali ed eseguita, quando possibile, una spirometria, anche in assenza di sintomi asmatici, come suggerito dal Documento ARIA.

Questi dati inoltre rafforzano il ruolo del FEF 25-75% come marker precoce di un coinvolgimento bronchiale, in un discreto numero di soggetti, anche nella rinite

allergica isolata, soprattutto quando l'esposizione ad allergeni risulta perenne e fonte di infiammazione cronica delle vie aeree. A tale riguardo la durata della rinite allergica rappresenta un'importante fattore di rischio per lo sviluppo di una precoce componente ostruttiva delle vie aeree, spesso sub-clinica e non percepita dal paziente.

Un lavoro recentemente pubblicato dimostrerebbe una correlazione, in pazienti adulti con asma moderato-grave, tra FEF 25-75% flogosi eosinofila nasale e quella bronchiale, valutata con espettorato indotto, e tra flogosi eosinofila nasale e reversibilità al test di provocazione bronchiale, che confermerebbe ulteriormente la stretta correlazione tra vie aeree superiori ed inferiori ⁶⁵.

A tale riguardo un altro studio pubblicato su casistica pediatrica con rinite allergica persistente e asma intermittente dimostrerebbe una correlazione tra la reversibilità al test di broncodilatazione ed il livello di eosinofilia nasale, anche in soggetti valutati in condizione di asintomaticità ⁶⁶.

Più recentemente uno studio condotto su 555 bambini (età media: 10 anni) con sola rinite allergica persistente, ha dimostrato che il 35% di questi, presentava una riduzione del FEF 25-75% (< 70% del predetto), con un FEV1 normale, ma in quei soggetti in cui questo era borderline ovvero $\leq 83\%$ del predetto, era più frequente il riscontro di una riduzione del FEF 25-75% (OR 4,9); anche la sensibilizzazione ad allergeni perenni rappresentava un ulteriore fattore di rischio per una riduzione del FEF 25-75% (OR 7,4). Va ancora sottolineato come l'esposizione continuativa ad allergeni perenni può indurre una flogosi persistente che può contribuire a fenomeni di remodeling anche in pazienti con sintomi esclusivamente rinitici. Per tale motivo in bambini con rinite allergica persistente, sensibilizzati ad allergeni perenni, il riscontro di un FEV1 "borderline" ($\leq 83\%$) e la riduzione dei flussi distali (FEF 25-75% < 70%), può già rappresentare una condizione ostruttiva bronchiale che merita un'attenta valutazione e monitoraggio per la possibile progressione verso l'asma ⁶⁷.

A tale riguardo in un altro studio, condotto in 89 pazienti adulti, con rinite allergica persistente, seguiti per 8 anni, effettuando ogni 2 anni la valutazione della funzionalità respiratoria e del test di provocazione bronchiale con metacolina, è stata riscontrato un progressivo aumento nel tempo dei soggetti che presentavano una riduzione del FEF 25-75% (< 70%); tra questi 34 pazienti sviluppavano iperreattività bronchiale dopo 8 anni. La sensibilizzazione ad acari, betulla e parietaria e la durata della rinite rappresentavano

fattori di rischio per la comparsa di una componente ostruttiva a livello distale (FEF 25-75% < 70%); e lo sviluppo di iperreattività bronchiale ⁶⁸.

Analogamente in un gruppo di 1603 pazienti adulti con rinite allergica persistente, l'8,4% dei soggetti presentava una riduzione del FEV1, il 24% dei soggetti una riduzione del FEF 25-75% ed il 66% presentavano reversibilità al test di broncodilatazione. L'età, il sesso e la durata della rinite rappresentano fattori di rischio per tali alterazioni. Per cui potevano essere identificate 5 categorie di pazienti rinitici: quelli con sola rinite allergica e nessuna anomalia ostruttiva, quelli con FEV1 e FEF 25-75% normali, ma risposta positiva al test di broncodilatazione (aumento del FEV1 $\geq 12\%$), quelli con una riduzione del FEF 25-75% ($\leq 65\%$), FEV1 normale e risposta negativa al test di broncodilatazione (mancata reversibilità del FEV1 $\geq 12\%$ alla broncodilatazione), quelli con una riduzione del FEF 25-75% ($\leq 65\%$), FEV1 normale e risposta positiva al test di broncodilatazione ed infine quelli con una riduzione del FEF 25-75%, del FEV1 ($\leq 80\%$) e risposta negativa al test di broncodilatazione. Individuando così sostanzialmente anche in pazienti con rinite allergica persistente: pazienti solo rinitici, pazienti che potremmo definire "candidati" all'asma (con FEV1 e FEF 25-75% normali, ma risposta positiva al test di broncodilatazione), pazienti con un'iniziale componente ostruttiva (sola riduzione del FEF 25-75%), pazienti con una condizione di "pre-asma" (con una riduzione del FEF 25-75%, FEV1 normale e risposta positiva al test di broncodilatazione) ed infine pazienti asmatici (con una riduzione del FEF 25-75%, del FEV1 e risposta negativa al test di broncodilatazione) ⁶⁹.

Da tale studio emergerebbe che la rinite allergica può evolvere verso l'asma, in maniera graduale, tale progressione potrebbe essere definita "marcia asmatica": tale studio condotto in una popolazione di soggetti adulti, potrebbe essere riproposto in ambito pediatrico.

In conclusione, la rinite allergica è un importante fattore di rischio per l'asma e la sua durata appare essere un aspetto determinante nell'evoluzione verso l'asma. Un non adeguato trattamento della flogosi allergica nasale causa un rilevante deterioramento sia della funzione nasale che di quella bronchiale, che si rivelano essere progressivi nel tempo. Quindi ogni paziente con rinite allergica, anche laddove questa appaia come un quadro isolato, e non associato all'asma, deve sempre essere accuratamente inquadrato e trattato eseguendo sempre, se possibile, uno studio della funzionalità respiratoria.

Diagnosi

Anamnesi

In molti casi un'accurata anamnesi familiare e personale è in grado di orientare precisamente la diagnosi, spesso infatti, sulla base della frequenza, ricorrenza ed eventuale stagionalità della sintomatologia presentata dal paziente è possibile ipotizzare a priori (prima ancora dell'esecuzione di esami diagnostici) quale sia l'allergene responsabile. I dati anamnestici di maggiore rilevanza sono rappresentati dalla familiarità, dall'anamnesi personale (spesso il bambino ha sofferto di eczema, bronchiolite, bronchite asmatiche), dall'età di insorgenza della sintomatologia, dalle caratteristiche e dalla gravità della sintomatologia stessa con particolare riferimento alle sue variazioni giornaliere e stagionali e in relazione a particolari situazioni dell'ambiente domestico e scolastico e climatiche. Le forme da pollini tendono a manifestarsi in genere dopo i 10 anni di vita, i sintomi clinici si presentano tipicamente nel periodo della fioritura e si caratterizzano per un peggioramento della sintomatologia in seguito alla permanenza all'aria aperta, soprattutto in giornate ventose. I sintomi della rinite perenne ad esempio causate da dermatofagoidi possono invece iniziare a manifestarsi più precocemente intorno ai 4-6 anni, presentano un andamento subacuto-cronico, sono acuiti dal soggiorno in ambienti chiusi e caldumidi e di regola hanno la massima espressività clinica al risveglio mattutino dopo il prolungato e stretto contatto notturno con gli acari del materasso e del cuscino.

Esame obiettivo

All'esame obiettivo del bambino con rinite allergica spesso si notano vistose occhiaie che disegnano un alone violaceo a livello delle palpebre inferiori e che sono la conseguenza della stasi venosa conseguente all'edema della mucosa del naso e dei seni paranasali. Nel caso di contemporaneo interessamento, nel quadro di una rino-congiuntivite (tipicamente osservabile nelle forme stagionali), la congiuntiva si presenterà iperemica ed edematosa. Nei bambini con forme di lunga durata il ricorrente strofinamento della punta del naso nel tentativo di alleviare il senso di fastidio locale (definito come "saluto allergico") è talora responsabile di una piegatura cutanea a livello del terzo medio del naso. Sempre nei soggetti con forme croniche e respirazione orale obbligata è frequente la presenza

di malocclusione dentale, palato ogivale, facies adenoidea e lingua a carta geografica. In un bambino non rinitico, all'esame rinoscopico, la mucosa normale è di colore roseo con presenza di scarsa quantità di muco trasparente. Nel caso di rinite allergica la mucosa appare invece edematosa di colore variabile fra il rosa pallido nelle forme stagionali a bianco-violaceo nelle forme perenni che datano da più tempo. Se l'esame rinoscopico viene eseguito con un endoscopio a fibre ottiche, è possibile, oltre a rilevare le caratteristiche della mucosa nasale, ispezionare anche le cavità nasali nel loro insieme e quindi, nello stesso tempo, mettere in evidenza condizioni anatomiche, infettive o reattive frequentemente associate alla rinite allergica come deviazione del setto, ipertrofia dei turbinati, polipi, flogosi dei seni paranasali (con evidenza di scolo purulento a livello dei fori di drenaggio dei seni: complesso ostio-meatale e recesso sfenoetmoidale) e ipertrofia adenoidea con eventuale adenoidite. L'esame obiettivo deve comprendere anche l'esame otoscopico per la possibile concomitante otite. L'esame obiettivo deve inoltre sempre prevedere anche un'attenta valutazione del quadro toracico vista l'elevata frequenza di associazione della rinite con l'asma.

Esami di laboratorio e strumentali

Gli Skin Prick tests (test cutanei) devono essere considerati indagini diagnostiche di primo livello per la facile applicabilità, sensibilità e specificità, immediatezza del risultato e costo economico contenuto. Va ricordato che, se la positività dei test cutanei concorda con l'anamnesi e il quadro clinico, la diagnostica allergologica si può considerare virtualmente esaurita. La ricerca delle IgE specifiche su siero potrà essere indicata in casi particolari di eventuale discordanza tra anamnesi e test cutanei, nei bambini con dermatite atopica estesa o marcato dermografismo o ancora in quelli che stanno assumendo antistaminici, che alterando la reazione cutanea all'estratto allergico inficiano l'attendibilità dell'esame. I test di provocazione nasale con l'allergene specifico o con stimoli non specifici (stimoli chimici, fisici, farmacologici) difficilmente vengono applicati in età pediatrica e vanno presi in considerazione in casi selezionati. Invece, di più facile utilizzo è il test di provocazione congiuntivale con l'allergene sospetto, in quanto è un esame di semplice esecuzione e non invasivo. La ricerca degli eosinofili circolanti non è specifica, come pure valori aumentati di IgE totali, presenti in circa la

metà dei pazienti. Indagini di più stretta competenza otorinolaringoiatrica sono la valutazione della motilità ciliare, della funzione olfattiva, la rinomanometria, la rinometria acustica e l'esame audiometrico e impedenziometrico.

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale della rinite allergica del bambino è più ampia rispetto a quella dell'adulto e comprende tutta una serie di condizioni infettive, anatomiche e di eterogenea natura. Di tutte le condizioni riportate, la patologia infettiva rino-sinusale è quella certamente più rilevante da un punto di vista epidemiologico; tuttavia, come è stato sopra già sottolineato, va ricordata la possibilità di coesistenza di una rinite allergica con un'infezione rino-sinusale. Nelle riniti infettive il quadro rinoscopico rivela in genere una mucosa intensamente iperemica, verniciata di muco denso giallo-verdastro ricco di neutrofili.

Nel caso l'endoscopia a fibre ottiche dimostrasse la presenza di rino-sinusite persistente e resistente ad un trattamento corretto e adeguato, è consigliabile eseguire una TC del massiccio facciale (in proiezione assiale e coronale) per una più precisa definizione anatomica; di fronte ad una rino-sinusite persistente andranno comunque sempre ricercate, oltre alle possibili cause locali favorevoli (ipertrofia adenoidea, anomalie anatomiche minori come pneumatizzazione del processo uncinato o dei turbinati medio e superiore, curvatura paradossa del turbinato medio, deviazioni o creste settali), anche cause sistemiche, prima fra tutte appunto l'allergia, ma anche una fibrosi cistica, difetti immunitari (soprattutto a carico dell'immunità umorale) o una discinesia ciliare. Il test del sudore si impone anche di fronte al riscontro di polipi nasali, di raro riscontro come patologia a sé stante nel bambino. Non si trascuri peraltro l'ipotesi di un corpo estraneo in narice, di anomalie anatomiche che impediscono una normale respirazione nasale (ipertrofia dei turbinati, conca bollosa, turbinato accessorio) o eccezionalmente di neoformazioni del naso e del naso-faringe. Un discorso a parte meritano le cosiddette "riniti non allergiche non infettive", che comprendono, oltre alla rinite medicamentosa da abuso di vasocostrittori locali (facilmente identificabile sulla base dell'anamnesi), la rinite vasomotoria e la rinite eosinofila non allergica (nota anche con l'acronimo di NARES). Queste due ultime patologie di eziologia non nota sono rare nel bambino e di solito si osservano nell'adolescente e nel giovane adulto.

Nella NARES il numero degli eosinofili nel secreto nasale è elevato, ma la storia familiare e personale è negativa per atopia, i test cutanei sono negativi e i livelli di IgE totali sono bassi. Nella rinite vasomotoria, invece, gli eosinofili del muco sono assenti e il sintomo predominante è la rinorrea intensa associata ad ostruzione nasale di alterna intensità; i sintomi sono scatenati da molteplici ed eterogenei fattori di natura ambientale (freddo, caldo, fattori irritanti), ma anche da semplici modificazioni della postura⁷⁰.

La citologia nasale

La citologia nasale è una metodica diagnostica di grande utilità in ambito rinoallergologico. Essa permette di rilevare le variazioni cellulari di un epitelio esposto a irritazioni (fisico-chimiche)⁷³⁻⁷⁴ acute o croniche, o flogosi di diversa natura (virale, batterica, fungina o parassitaria)⁷⁵⁻⁷⁶, e da circa un secolo costituisce oggetto di interesse, sia in ambito clinico sia scientifico. Infatti, numerosa è stata la letteratura scientifica riguardante lo studio citologico nelle patologie nasali, e in particolare delle rinopatie vasomotorie allergiche e non allergiche, con un notevole contributo al chiarimento di alcuni dei meccanismi fisiopatologici alla base delle riniti allergiche, oltre che a identificare nuove entità nosologiche quali, ad esempio, le riniti non allergiche con eosinofili (non-allergic rhinitis with eosinophils – NARES), con mastcellule (non-allergic rhinitis with mast cell – NARMA) le forme neutrofile (non-allergic rhinitis with neutrophils – NARNE) e infine le eosinofilo-mastocitarie (non-allergic rhinitis with eosinophils and mast cell – NARESMA)⁷⁷⁻⁷⁹.

Aspetti citologici della mucosa nasale

La mucosa nasale è costituita da un epitelio pseudostratificato ciliato (Fig. 1) composto da cellule ciliate, mucipare, striate e basali. La cellula ciliata è l'elemento cellulare più differenziato della mucosa nasale⁸⁰. Essa, assieme alla cellula mucipara, costituiscono la prima linea di difesa delle vie aeree (sistema mucociliare).

La diagnostica citologica si basa su un assioma fondamentale: la mucosa nasale, nell'individuo sano, è costituita dai quattro citotipi che normalmente compongono l'epitelio pseudostratificato ciliato precedentemente descritto; non presenta mai altri elementi cellulari tranne che sporadici neutrofili.

Il riscontro, nel rinocitogramma, di eosinofili, mastcellule, batteri, spore ed ife micotiche, sarà un chiaro segno di patologia nasale.

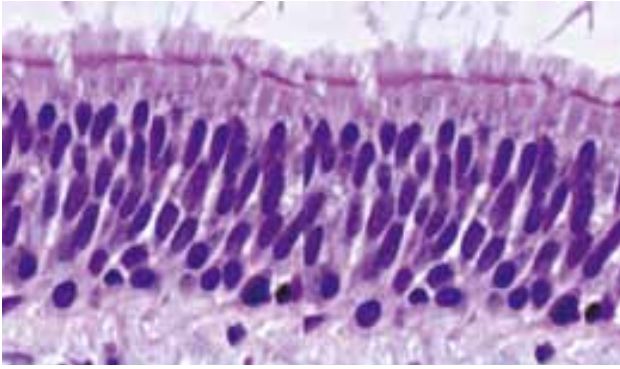


Fig. 1. Epitelio pseudostratificato ciliato.

Citopatologia nasale

Numerose sono le patologie nasali e numerose sono state le classificazioni riportate negli anni in varie riviste scientifiche, anche se attualmente non ne esiste una universalmente accettata.

Dal punto di vista cellulare, le patologie nasali colpiscono in primo luogo le cellule ciliate, determinando un rimaneggiamento dell'epitelio della mucosa a favore delle cellule calciformi mucipare (metaplasia mucipara). Questo dato ha delle implicazioni sia fisiopatologiche che cliniche; infatti, il proporzionale incremento delle cellule mucipare determina un aumento della produzione di muco, mentre la riduzione della componente cellulare ciliata causa una ridotta dinamica del trasporto mucociliare (TMC). Tutto ciò favorisce il ristagno di secrezioni catarrali all'interno delle cavità naso-sinusalì, e predispone ad un rischio maggiore di infezione da sovrapposizione batterica⁸¹.

Tenendo conto che il normale turn-over della cellula ciliata è di circa tre settimane, le flogosi ricorrenti, di fatto, impediranno il ripristino del normale rapporto tra i vari citotipi, instaurando un circolo vizioso auto-mantenentesi^{82 83}.

La citologia nasale nelle rinopatie "vasomotorie" allergiche e non allergiche

Il paziente affetto da rinite allergica (R.A.), stagionale o perenne, se stimolato naturalmente, o mediante test di provocazione nasale specifico, sviluppa una risposta nasale immediata, cosiddetta early phase, ed una tardiva, denominata late phase^{84 85}. Dal punto di vista microscopico, tali risposte sono sempre caratterizzate da una infiltrazione mucosa di cellule immunoflogistiche (eosinofili, mastcellule, neutrofili e linfociti), che in seguito al rilascio di numerosi mediatori chimici, sono causa dei principali sintomi che caratterizzano

la malattia IgE mediata (prurito, congestione nasale, rinorrea, starnutazione, lacrimazione ecc).

Quando l'esposizione allergenica è di bassa intensità, ma persistente nel tempo, come è tipico delle riniti perenni (ad esempio da dermatofagoidi), si realizza quella condizione cellulare, definita "Flogosi minima persistente"^{86 87}, caratterizzata da una persistente infiltrazione di neutrofili e, solo in minima parte, da eosinofili. Raramente si riscontrano mastcellule ed importanti segni di degranolazione eosinofilo-mastocitaria. Suddetta condizione cellulare si traduce clinicamente in una sintomatologia sub-cronica, che contraddistingue i pazienti affetti da queste forme perenni, dove i sintomi dominanti sono l'ostruzione nasale e la rinorrea mucosa.

Nelle forme di R.A. stagionale, il rinocitogramma potrà modificarsi a seconda se il paziente verrà esaminato durante, oppure fuori dal periodo pollinico.

Nella prima condizione, il paziente presenterà tutti i segni clinici della malattia: la citologia nasale sarà caratterizzata da neutrofili, linfociti, eosinofili e mastcellule, in gran parte degranulati (Fig. 2); di contro, se valutato al di fuori della stagionalità, presenterà chiaramente un "silenzio" sia clinico, sia citologico, specie se saranno trascorsi più di trenta giorni dal termine della pollinazione. In questi casi, per una diagnosi di certezza, occorrerà avvalersi o del test di provocazione nasale con allergene specifico, oppure, ancor meglio, rimandare lo studio citologico al periodo di massima pollinazione dell'allergene sospetto. Sempre nell'ambito delle riniti allergiche, un dato interessante è emerso nel corso di un nostro studio⁸⁸ nel quale è stato rilevato che i soggetti con rinite perenne e i pollinosici monosensibili hanno presentano aspetti

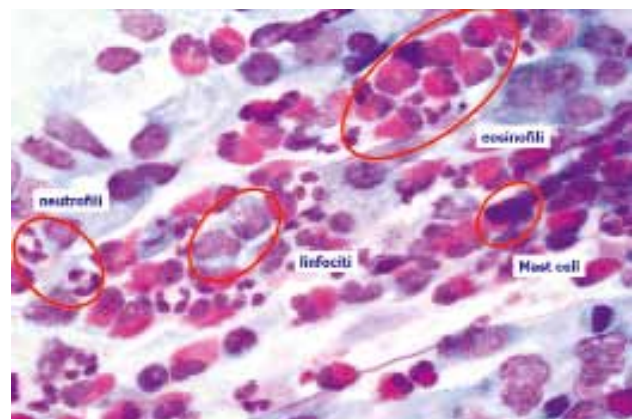


Fig. 2. Rinocitogramma nella rinite allergica stagionale durante il periodo pollinico.

differenti, sia per quanto riguarda la concentrazione delle cellule immunoflogistiche, sia per i valori di resistenza nasale allo studio rinomanometrico. In particolare, i pollinosici hanno mostrato livelli più elevati di infiltrazione di cellule immunoflogistiche (eosinofili, neutrofili e mastcellule) ed un maggior aumento delle resistenze nasali. Oltre alle differenze nella tipologia cellulare, si sono riscontrate variazioni riguardanti il grado di degranolazione eosinofilo-mastocitaria, che variava a seconda del tipo di polline interessato (graminacee, parietaria, cipresso e olivo), con un maggior grado di degranolazione per i pollini appartenenti alla famiglia delle graminacee.

L'eosinofilia nasale si riscontra nella patologia allergica in tutte le età; la presenza di batteri intra ed extracellulari è segno di infezione batterica sovrapposta (rinosinusite allergica).

Queste rinopatie "cellulari" (NARES (Fig. 3A), NARMA (Fig. 3B), NARNE (Fig. 3C) e NARESMA (Fig. 3D), hanno un andamento cronico-progressivo, una sintomatologia più intensa, e sono causa di complicanze loco-regionali (rinosinusite, otiti ricorrenti), e a distanza (bronchiti, polmoniti, asma, sindrome rino-bronchiale). Se non controllate farmacologicamente, dopo circa 20 anni, possono complicare in poliposi nasale⁸⁹. È proprio la forma "NARESMA", entità nosologica recentemente descritta, ad essere quella a maggiore tendenza alla complicanza (poliposi nasale e/o asma), oltre che ad una peggiore qualità della vita, con importanti disturbi del sonno (continui risvegli, roncopatia e sleep-apnee).

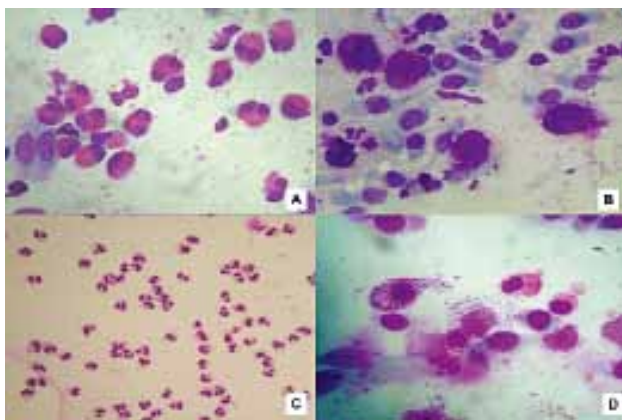


Fig. 3. Rinocitogramma nelle riniti "cellulari": NARES (Fig. 3A), NARMA (Fig. 3B), NARNE (Fig. 3C) e NARESMA (Fig. 3D).

Le riniti "sovrapposte"

Il contributo più importante che la citologia nasale ha dato nell'ambito della diagnostica delle rinopatie è stato quello di aver introdotto, per la prima volta, il concetto della "sovrapposizione" di più patologie nasali; è infatti possibile, grazie alla diagnostica citologica, individuare pazienti affetti da più entità nosologiche (ad esempio: R.A. associata a NARES; R.A. associata a NARESMA, ecc). La possibilità di riconoscere tali condizioni cliniche permette di evitare errate impostazioni terapeutiche^{90 91}. Solitamente trattasi di pazienti che, pur avendo una positività per allergeni stagionali, presentano una sintomatologia rinitica perenne, con citologia positiva per eosinofili e/o mastcellule anche al di fuori della stagione pollinica dell'allergene corrispondente. Lo studio rinocitologico è in questi casi di grande utilità, in quanto unica diagnostica in grado di "smascherare" in una sorta di "diagnosi differenziale citologica" sovrapposizioni di più patologie. Come precedentemente ricordato, trattasi di condizioni cliniche caratterizzate da una sintomatologia vasomotoria più intensa e ad andamento cronico; Se non diagnosticate e trattate farmacologicamente in maniera adeguata, e, il più delle volte "personalizzata" (cicli di corticosteroidi nasali, a volte sistemici, antistaminici, antileucotrieni, ecc.), tendono a complicare (ipertrofia dei turbinati, rinosinusite, sindrome rino-bronchiale, rino-otiti, ecc.).

I risvolti clinico-terapeutici di tali condizioni sono importanti non solo per l'ORL e l'Allergologo, ma anche per il Pediatra, visto che le stesse possono essere presenti sin dalla prima infanzia.

Tali pazienti, se sottoposti a immunoterapia specifica (ITS), per un verso trarranno tutti i benefici legati alla ITS (blocco della cosiddetta "marcia allergica"), per altro verso non presenteranno rilevanti miglioramenti sul piano sintomatologico, derivante dalla co-presenza della forma "non allergica" quest'ultima non sensibile all'ITS. Tale condizione andrà ad inficiare le aspettative di guarigione che solitamente sono attese dal trattamento con ITS, specie di chi pensa di essere affetto dalla sola R.A. Chissà quante volte abbiamo sentito dire dai nostri pazienti: dottore, ho fatto un trattamento con ITS per più di 5 anni, ma i sintomi vasomotori nasali non sono mai cessati! A tal riguardo i suddetti pazienti dovranno essere sempre informati sulla condizione clinica sia sui programmi clinico-terapeutici, caratterizzati il più delle volte da trattamenti farmacologici cronici, da effettuare sia durante che al termine dell'ITS, al fine di un maggiore controllo dei sintomi nasali, che sempre accompagnano tali rinopatie.

Alla luce di quanto su riferito è auspicabile che la citologia nasale entri in modo sistematico nell'iter diagnostico delle rinopatie, anche in ambito pediatrico, al fine di consentire una precisa diagnosi ed un razionale approccio terapeutico, condizioni essenziali per prevenire le innumerevoli complicanze e migliorare la qualità di vita del paziente.

Qualità di vita nei bambini affetti da RA

Negli ultimi 20 anni la qualità di vita del paziente ha sicuramente assunto una maggiore importanza nelle valutazioni cliniche.

Per qualità di vita si intende la percezione fisica e psicologica che il paziente ha degli effetti funzionali di una malattia e della sua terapia ⁹². È facile intuire che questa definizione copre più aspetti soggettivi di una malattia e che la qualità di vita è almeno in parte indipendente dai sintomi specifici della malattia stessa. Infatti il punto di vista del paziente offre una descrizione più comprensibile dell'impatto che questa può avere sulla vita di tutti i giorni, in particolare nei pazienti che soffrono di malattie croniche ⁹³.

Mentre lo stato di salute viene definito dai medici con mezzi obiettivi, l'impatto della malattia sulla qualità di vita può essere valutato dal paziente stesso attraverso questionari composti da un vario numero di domande. Nel corso degli anni sono stati validati e standardizzati diversi strumenti per la valutazione della qualità di vita nei bambini, negli adolescenti e negli adulti con rinite e/o asma, come riassunto in Tabella I.

Molti trials clinici hanno confermato che l'impatto della rinite sulla qualità di vita è in effetti reale e misurabile attraverso l'uso di questionari che possono essere generici o specifici.

I questionari generici permettono di comparare la QoL in differenti patologie:

spesso includono domande riguardanti le funzioni fisiche, l'integrazione sociale e il benessere mentale. I più comunemente usati e validati sono i Sickness Impact Profile, il Nottingham Health Profile, l'Index of Health McMaster Questionnaire e il Medical Outcomes Survey Short Form (SF 36) ⁹⁴⁻⁹⁸.

Tra i questionari specifici (Tab. 2) per valutare la qualità di vita nella Rinocongiuntivite, l'unico propriamente pediatrico è il Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ) modificato nelle versioni Adolescent RQLQ per pazienti dai 12 ai 17 anni e Pediatric RQLQ per pazienti dai 6 ai 12 anni ⁹⁹⁻¹⁰¹.

L'RQLQ abbraccia sette aspetti della salute: il sonno, i sintomi non nasali, i problemi pratici, i sintomi nasali, i sintomi oculari, le limitazioni di particolari attività nella settimana precedente la valutazione e la sfera emozionale. I pazienti rispondono a ciascuna domanda con una scala che va da 0 (non turbato) a 6 (estremamente turbato). Viene quindi calcolato il valore medio per ciascun aspetto della salute e la QoL è espressa poi con un punteggio medio complessivo. Gli adolescenti (12-17 aa) con rinite e rinocongiuntivite, come gli adulti, sono disturbati dai sintomi tipici, in particolare da rinorrea, congestione nasale, starnutazioni e prurito. Sono inoltre infastiditi dall'incapacità di dormire bene la notte e di conseguenza si sentono stanchi e logori durante tutto il giorno, riscontrano sintomi come la sete, la scarsa concentrazione a scuola, il mal di testa e hanno problemi pratici come il dover portare i fazzoletti o il dover soffiare spesso il naso. Ciò limita notevolmente le loro attività quotidiane e le relazioni sociali con possibile stato di frustrazione e irritabilità, come confermato da uno studio statunitense condotto su 2084 adolescenti: quelli che soffrivano di AR avevano una maggiore probabilità di avere sintomi quali: perdita di sonno, limitazioni delle attività, senso di insoddisfazione rispetto a quelli asintomatici (Tab. III) ¹⁰².

Tab. I. Questionari generici.

Strumento	Autore	Numero di items	Riferimento
Medical outcome study. Short form 36 (SF-36)	Ware	36	Med Care 1992;30:473-83
Medical outcome study. Short form 20 (SF-20)	Carver	20	Age Ageing 1999;28:169-74
Sickness impact profile (SIP)	Bergner	136	Med Care 1981;19:787
Nottingham health profile (NHP)	Hunt	45	J Epidemiol Comm Health 1980;34: 281
15-D health-related QoL	Sintonen	15	Ann Med 2001;33:328
Satisfaction profile (SAT-P)	Majani	32	Int J Ment Health 1999;28:77

Tab. II. Questionari specifici per rinite e asma.

Strumento	Autore	Items	Riferimento
Mini asthma quality of life questionnaire	Juniper	15	Eur Respir J 1999;14:32
Asthma quality of life questionnaire (AQLQ)	Juniper	32	Thorax 1992;47:76
Asthma questionnaire 30 (AQ30)	Barley	30	Respir Med 1998;92;1207-14
Asthma questionnaire 20 (AQ20)	Barley	20	Respir Med 1998;92:1207-14
Pediatric asthma quality of life	Juniper	23	Qual Life Res 1996;5:35-46
Asthma bother profile	Hyland	22	Br J Clin Psychol 1995;34:601
Living with asthma questionnaire	Hyland	68	Respir Med 1991;85 Suppl. B:13
Life activities asthma questionnaire	Creer	72	J Asthma 1992;29:393
Rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (RQLQ)	Juniper	28	J Allergy Clin Immunol 1999;104:364
Mini rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire	Juniper	14	Clin Exp Allergy 2000;30:132
Pediatric rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire	Juniper	23	J Allergy Clin Immunol 1998;101:163
Adolescent rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire	Juniper	25	J Allergy Clin Immunol 1994;93:413
Multiattribute rhinitis utility index	Revicki	10	Qual Life Res 1998;7:693-702
Nocturnal rhinoconjunctivitis QoL questionnaire (NRCQLQ)	Juniper	16	J Allergy Clin Immunol 2003;111:484
Rhinasthma	Baiardini	30	Allergy 2003

Tab. III. Impatto della rinite allergica tra gli adolescenti.

	Rinite	Sintomi suggestivi di rinite	Asintomatici	P *
Asma	28%	26%	10%	< ,01
Insomnia	7%	8%	3%	< ,01
Limitazione nelle attività	43%	52%	27%	< ,01
Mancanza di auto soddisfazione	12%	22%	10%	< ,01

Da Arrighi et al., 1996 ¹⁰², mod.

* χ^2 ; 2 gradi di libertà

I bambini più piccoli (6-12 aa) sono invece paradossalmente più preoccupati per i loro sintomi e per dover portare dietro i fazzoletti, assumere i farmaci, fare sport, giocare con gli animali, andare in gita o in campeggio, ma avvertono minori interferenze nelle loro attività quotidiane e non lamentano generalmente i disturbi emotivi vissuti dagli adolescenti ¹⁰³⁻¹⁰⁷. Possono avere problemi scolastici dovuti alle frequenti assenze e alle mediocri prestazioni causate probabilmente da distrazione, stanchezza o facile irritabilità. Altro problema è quello dei rapporti con i coetanei: spesso il bambino con rinorea, starnutazioni frequenti, può infastidire i compagni di classe con conseguente derisione da parte dei compagni e imbarazzo del bambino affetto. Questo aspetto acquista una maggiore rilevanza tra gli adolescenti. Negli Stati Uniti si stimano circa 2 milioni di giorni di scuola persi all'anno a causa di sintomi di AR ¹⁰⁸.

Anche le misure di prevenzione dagli allergeni, volte a migliorare la HRQL, possono limitare le attività all'aperto del bambino che spesso è costretto a rimanere in casa per evitare pollini e muffe, riducendo così le opportunità di interagire con i coetanei.

La AR può avere un impatto negativo anche sulla qualità di vita delle famiglie dei pazienti: i genitori possono diventare ansiosi e iperprotettivi o sentirsi in colpa verso i bambini. Ulteriori effetti negativi sulla famiglia possono includere interruzione del sonno, stanchezza, assenze dal lavoro, interferenze con la vita sociale dei familiari ^{18 109}.

Il mancato trattamento terapeutico della AR può portare a di condizioni di comorbidità tra cui l'asma, la sinusite, l'otite media, le infezioni respiratorie ricorrenti, le malocclusioni ortodontiche, l'OSAS, tutte condizioni che possono ulteriormente influire negativamente

sulla HRQL ^{110 111}. In termini di peso economico complessivo la AR è al quinto posto tra le patologie croniche negli Stati Uniti ^{112 113}. Da uno studio di Santos del 1996 è emerso che il numero medio di visite mediche per la rinite e il loro costo annuale erano rispettivamente 1,8 volte e 1,6 volte quello del gruppo controllo mentre il costo complessivo annuo dei farmaci era il doppio ¹¹⁴. Il costo complessivo annuo di farmaci per i pazienti con AR è doppio rispetto ai controlli. Oltre ai costi diretti della AR, considerevoli sono i costi indiretti che includono il trattamento dell'asma, delle infezioni delle alte vie respiratorie, della sinusite cronica, dell'otite media e della poliposi nasale. La QoL ha ottenuto grande attenzione e rilevanza nel campo delle allergie respiratorie, così come nella maggior parte dei campi della medicina clinica. L'impatto della malattia sullo stato di salute del paziente è stato chiaramente documentato, così come gli effetti dei diversi trattamenti. Pochi dati vi sono ancora sulla qualità di vita nella rinite, in particolare nei bambini, sui quali sono necessari ulteriori studi.

Terapia della RA

Tutt'oggi l'obiettivo principale risulta essere il miglioramento della qualità di vita del paziente e la prevenzione nel paziente pediatrico dell'evoluzione in asma.

Principi di trattamento

La strategia terapeutica si deve basare sulla fisiopatologia della rinite allergica e sugli studi clinici pubblicati. È prerequisite obbligatorio confermare e precisare la diagnosi. La gestione del paziente deve essere individualizzata ed effettuata per step progressivi.

Le misure da attuare per la cura del bambino con rinite allergica si basano da una parte sulla prevenzione ambientale, con l'obiettivo di evitare per quanto possibile il contatto della mucosa nasale con l'allergene o gli allergeni in causa e con eventuali fattori irritativi aspecifici, dall'altra, invece, sull'impostazione di una corretta ed adeguata terapia farmacologica con eventuale immunoterapia specifica. Tali misure vanno adattate e integrate fra di loro caso per caso sulla base dell'età, dell'espressività temporale e della gravità delle manifestazioni cliniche del singolo paziente, con lo scopo non solo di ottenere la risoluzione dei sintomi, ma anche il controllo dell'infiammazione allergica persistente alla base della rinite. Il controllo della flogosi ha lo scopo

di prevenire il potenziale sviluppo di complicanze a carico di strutture comunicanti con le cavità nasali (orecchio medio e seni paranasali) o a carico delle basse vie respiratorie ¹¹⁵.

Prevenzione ambientale

Evitare, per quanto possibile, l'esposizione allergenica costituisce ovviamente il cardine non solo della rinite, ma di ogni patologia a patogenesi allergica. Essa varierà secondo l'allergene incriminato. È consigliabile agire sull'esposizione agli allergeni *indoor* quali acari della polvere, animali, funghi, insetti. La sensibilizzazione e lo sviluppo di malattia allergica risultano da complesse interazioni genetiche e ambientali. L'esposizione alle proteasi si è dimostrato essere in grado di attivare eosinofili e avviare le risposte Th2. Sono quindi necessarie delle raccomandazioni per le misure di allergeni ambientali specifici per evitare acari della polvere, scarafaggi, peli di animali e funghi ¹¹⁶. Nelle forme da acari risulta di primaria importanza consigliare la profilassi ambientale, utilizzando coprimaterassi e copricuscini antiacaro, raccomandare una rigorosa pulizia giornaliera degli ambienti, nonché eliminare dalla camera del bambino tutte le possibili fonti di polvere, sedi preferenziali per lo sviluppo e la crescita degli acari (tendaggi, tappeti, *pe-louches*). Per rendere difficile la vita dell'acaro è utile mantenere una temperatura ambientale non superiore ai 21-22°C dove il bambino dorme. Questa pratica consente, nello stesso tempo, di favorire una corretta idratazione della mucosa nasale ¹¹⁷.

Certamente più complessa risulta la prevenzione nei confronti delle pollinosi. Per quanto possibile è opportuno consigliare durante i periodi di massima fioritura di evitare gite in campagna, di dormire con le finestre aperte, di giocare nei prati soprattutto se l'erba è stata tagliata da poco. Nel caso di allergia agli epiteli animali l'unica misura valida è, ovviamente, limitare i contatti con l'animale "incriminato" e di soggiornare in ambienti dove abitualmente risiede l'animale.

Andranno sempre evitate fonti di irritanti aspecifici nell'ambiente, in particolare il fumo di sigaretta o gli inquinanti domestici.

Igiene nasale

Alcuni semplici accorgimenti, come ad esempio mantenere una corretta pulizia delle cavità nasali, sono di grande utilità per alleviare i sintomi del bambino con rinite. Prima di tutto il bambino dovrà acquisire una buona tecnica nel soffiarsi il naso: una narice alla vol-

ta, senza applicare eccessiva energia per evitare di irritare ulteriormente la mucosa e, soprattutto, per impedire un possibile reflusso di muco verso l'orecchio medio attraverso la tuba, con possibile complicanza in otite media. Non solo nel bambino dei primi anni di vita, ma anche nel bambino più grande, vanno sempre consigliati frequenti e abbondanti lavaggi nasali con soluzione salina, per facilitare la rimozione di eventuali allergeni, sostanze irritanti e soprattutto del muco prodotto in eccesso.

Le docce nasali micronizzate possono essere utili nei bambini più piccoli o in caso di forti ostruzioni. Esse, infatti, sono in grado di produrre grosse particelle acquose (95% > 10 micron) che hanno un'azione fluidificante sulle secrezioni dense e crostose; hanno un'azione meccanica di rimozione delle secrezioni dalle mucose; sono infine in grado di sviluppare una pressione positiva che consenta alle particelle acquose di penetrare fino ai seni paranasali e alla tuba di Eustachio.

Terapia medica

I farmaci cardine per la terapia della rinite allergica nel bambino sono gli anti-istaminici e gli steroidi topici nasali, i primi per via generale, i secondi per via locale. Questi ultimi vanno ad agire in tal modo sull'organo interessato con forti concentrazioni di prodotto, riducendo gli effetti sistemici. I trattamenti sistemici con steroidi possono essere utili per le malattie associate, come l'asma non controllato.

Antistaminici

Sono analoghi strutturali della catena laterale dell'istamina e impediscono il suo legame sul suo recettore H1. L'istamina, infatti, viene rilasciata dalle mast-cellule in seguito al legame dell'allergene agli anticorpi IgE specifici adesi alla superficie delle mast-cellule ed è uno dei principali mediatori implicati nella genesi della infiammazione allergica. L'azione infiammatoria dell'istamina è mediata da recettori specifici, definiti H1 cui l'istamina si lega e che sono distribuiti in numerosi tessuti dell'organismo. Gli antistaminici anti-H1, come abbiamo detto, competono con l'istamina per il legame coi recettori H1 e pertanto il loro impiego nei soggetti affetti da rinite allergica ne attenua notevolmente gli effetti clinici. Oltre ai recettori H1 sono stati identificati altri recettori per l'istamina definiti rispettivamente H2, H3 e H4. I recettori H2 costituiscono il principale modulatore della produzione di muco gastrico e pertanto, come è noto, i farmaci anti-H2

trovano impiego elettivamente in campo gastro-enterologico. La specifica funzione dei recettori H3 e H4 non è invece ancora stata chiarita e definita in modo analitico¹¹⁸.

Gli anti-istaminici H1 si distinguono in molecole di prima e seconda generazione. Vengono assorbiti a livello del tratto digerente, subendo importanti processi di metabolizzazione alcuni (ebastina, loratadina), scarsamente altri (desloratadina, mizolastina), ad opera del fegato, trasformandoli in metaboliti attivi ad opera della via del citocromo P450 e CYP3A, fatta eccezione per la cetirizina e la fexofenadina, che vengono eliminate direttamente per le vie urinarie.

L'uso dei farmaci anti-istaminici anti-H1 di prima generazione per via orale nel trattamento della rinite allergica è notevolmente limitato da alcune caratteristiche farmacologiche di queste molecole; gli anti-H1 di prima generazione sono, infatti, in grado di attraversare la barriera emato-encefalica e di causare effetto sedativo, riducendo quindi lo stato di vigilanza e di attenzione. Gli anti-istaminici di prima generazione sono inoltre scarsamente selettivi per il recettore e sono in grado di legarsi anche ad altri recettori non istaminici come quelli serotoninergici, colinergici e alfa-adrenergici, associando pertanto agli effetti mediati di recettori H1 e cioè la sedazione, anche quelli mediati da questi recettori (secchezza delle fauci, nausea, vomito, diarrea, stipsi, anoressia, pollachiuria, disuria, ritenzione urinaria, stimolazione dell'appetito). Tali effetti sono diversi a seconda del composto utilizzato, pur con ampie variazioni legate a differenze di sensibilità individuale.

La disponibilità di nuove molecole anti-istaminiche di seconda generazione (cetirizina, desloratadina, ebastina, fexofenadina, levocetirizina, loratadina, mizolastina) meglio tollerate e con azione prolungata, ha sensibilmente modificato la strategia terapeutica della rinite allergica, anche nel bambino.

L'effetto più rilevante dei nuovi antistaminici orali, pur con una certa variabilità da molecola a molecola e da individuo a individuo¹¹⁹, riguarda la marcata riduzione fino alla totale trascurabilità dell'effetto sedativo, anti-serotoninergico e anti-colinergico, la scarsa capacità di attraversare la barriera emato-encefalica e la selettività di legame con i recettori H1. Inoltre gli anti-H1 di seconda generazione possiedono una lunga emivita per cui possono essere somministrati in un'unica dose giornaliera. Numerose evidenze sperimentali hanno inoltre documentato che alcuni anti-istaminici di nuova generazione (e dimostratamente

loratadina, desloratadina e cetirizina) svolgono, oltre all'azione anti-istaminica, una marcata attività "anti-allergica-anti-infiammatoria", interferendo a diversi livelli con la cascata della flogosi allergica. Numerosi studi hanno anche dimostrato sia *in vitro* sia *in vivo* che questi composti riducono l'espressività delle molecole di adesione leucocitaria ICAM-1 a livello delle cellule epiteliali nasali e sull'endotelio vasale¹²⁰. Il ruolo biologico della molecola di adesione ICAM-1 è estremamente complesso. Essa costituisce il ligando per i recettori linfocitari LFA-1 e Mac-1 e la riduzione della loro espressione porta alla riduzione dell'infiltrato infiammatorio leucocitario a livello mucosale. La molecola ICAM-1 non si limita solo a veicolare i leucociti dal sangue verso la mucosa: l'ICAM-1 costituisce infatti, a livello epiteliale, uno dei principale recettori dei *rhinovirus*; ciò giustifica pertanto la maggiore suscettibilità alle infezioni virali osservabile nei soggetti allergici non adeguatamente curati^{121 130}.

Gli anti-istaminici per via orale sono efficaci nel controllare i sintomi "irritativi" nelle riniti allergiche con netta riduzione della rinorrea, degli starnuti e del prurito nasale, mentre hanno un'azione meno efficace sull'ostruzione nasale che costituisce, di fatto, il corrispettivo clinico della flogosi cronica e sulla quale giocano un ruolo determinante i corticosteroidi topici. Gli anti-H1 quando somministrati per via orale sono in grado di controllare eventuali altri sintomi associati alla rinite come il vellichio in faringe e, nelle forme con interessamento oculare (rino-congiuntiviti allergiche), anche i sintomi flogistici oculari: iperemia, lacrimazione e prurito congiuntivale. Gli effetti terapeutici si presentano tra i 15 e i 60 minuti dall'assunzione a seconda della molecola e perdurano per 12-24 ore per gli antistaminici di 2° generazione. Raddoppiare la posologia non si è dimostrato efficace sui sintomi. Numerose evidenze sperimentali e cliniche hanno messo in evidenza l'elevata tollerabilità per lunghi periodi di trattamento dei nuovi anti-istaminici-anti-allergici anche in età pediatrica^{128 129}. È quindi naturale che gli anti-istaminici di seconda generazione per via topica nasale e oculare (azelastina, ebastina, levocabastina) non possano essere visti come un'alternativa completa a quelli per via generale, ma come un'ulteriore arma da impiegare in forme clinicamente poco espresse e in una gestione integrata della sintomatologia oculorinica.

Sono in corso negli ultimi anni studi su una nuova molecola anti-H1, la bilastina, antistaminico che è stato approvato in 28 paesi europei per il trattamento sin-

tomatico della rinocongiuntivite allergica per i bambini al di sopra dei 12 anni. Da recenti lavori si è dimostrata una molecola efficace dal punto di vista farmacologico, clinico e per profili di sicurezza secondo i criteri definiti della Accademia Europea di Allergologia e Immunologia Clinica (EAACI) e delle linee guida ARIA al pari della cetirizina e desloratadina; non interferisce con il sistema del citocromo P450 ed è priva di effetti collaterali cardiaci¹²². Dal punto di vista clinico, nella rinite intermittente causata da allergeni stagionali, il trattamento con anti-istaminici non va eseguito al bisogno, ma iniziato prima della fioritura degli allergeni, per consentire al farmaco di saturare i recettori H1 e quindi di impedire all'istamina di legarsi una volta liberata. Il trattamento va prolungato continuativamente per l'intera durata della stagione di fioritura dell'allergene causale, in modo da mantenere occupati i recettori, seguendo le indicazioni che di anno in anno e zona per zona sulla base della latitudine e delle condizioni climatiche vengono fornite dai Centri allergologici e disponibili anche in rete consultando i siti di interesse allergologico.

Nelle forme persistenti da allergeni perenni (acari, muffe, derivati animali) il trattamento con anti-istaminici va invece modulato sulla base della sintomatologia clinica ed ha il duplice scopo di controllare la flogosi persistente della mucosa, riducendo sia l'infiltrato infiammatorio mucosale sia l'espressione delle molecole di adesione. Sia nelle forme intermittenti sia nelle forme persistenti il trattamento con antistaminici può nel 15-30% dei pazienti dimostrarsi del tutto inefficace; per tale motivo, a condizione che la diagnosi sia corretta, si può sostituire il trattamento con un antistaminico diverso. Durante il picco pollinico, spesso è anche necessaria una terapia supplementare con lo steroide topico.

Corticosteroidi topici nasali

I corticosteroidi topici nasali sono i farmaci anti-infiammatori più potenti essendo in grado di interferire a diversi livelli nell'ambito della complessa e articolata risposta infiammatoria allergica¹²³. Numerose evidenze sperimentali e cliniche hanno, infatti, dimostrato che i corticosteroidi topici nasali riducono il numero di cellule presentanti l'antigene, quindi riducono le mastocellule a livello della mucosa, inibiscono il rilascio di citochine e chemochine, nonché diminuiscono marcatamente l'infiltrato cellulare infiammatorio attraverso la riduzione dell'espressione delle molecole di adesione leucocitaria sui vasi e la modulazione diretta sia

del numero sia dell'attività funzionale dei linfociti T e degli eosinofili. Riducono anche la produzione di ossido nitrico, inibiscono l'infiammazione neurogenica, verosimilmente per una inibizione dell'espressione dei recettori NK1 e sono in grado di modulare in senso inibitorio la sintesi di IgE nei soggetti atopici.

Inoltre, analogamente a quanto osservato con i nuovi anti-istaminici-anti-infiammatori, è stata dimostrata in corso di terapia con corticosteroidi nasali una riduzione dell'espressione delle molecole di adesione a livello dell'epitelio nasale ed è stato altresì documentato un potente effetto anti-permeabilizzante e anti-edemigeno ¹²⁴.

La marcata riduzione della flogosi, che si realizza grazie all'azione dei corticosteroidi topici nasali, si riflette principalmente, da un punto di vista clinico, sull'ostruzione nasale, essendo questa sostenuta e amplificata dalla flogosi stessa; indirettamente, tuttavia, gli steroidi presentano anche una discreta efficacia sui sintomi essudativi: rinorrea, prurito e starnuti.

Per via topica nasale i corticosteroidi sono farmaci ben tollerati. Per quanto attiene agli effetti indesiderati locali, è relativamente frequente che venga segnalata qualche modesta striatura di sangue nel muco all'inizio del trattamento e un certo fastidio al naso accusato da qualche paziente, verosimilmente riconducibile ad un effetto irritativo mediato da conservanti o da eccipienti e soprattutto da un non corretto uso dell'erogatore. La punta dell'erogatore dovrebbe, infatti, essere diretta non verso il setto, ma dalla parte opposta con possibile perforazione del setto nasale. Sono stati segnalati altri effetti indesiderati locali come bruciore, secchezza o starnutazioni in seguito alla somministrazione del farmaco; si tratta di disturbi di scarsa rilevanza clinica. In genere l'uso dello steroide nasale non si associa a colonizzazione della mucosa nasale da parte della *Candida albicans*, probabilmente per la rapida clearance del farmaco da parte dell'epitelio ciliato. L'efficacia del farmaco è dimostrata sia nelle forme causate da allergeni stagionali sia da allergeni perenni.

L'efficacia clinica dei composti attualmente in uso è comprovata da una serie molto estesa di lavori e questo vale per ognuna delle molecole presenti sul mercato come il mometasone furoato, beclometasone dipropionato, la flunisolide, il triamcinolone, la budesonide, il fluticasone propionato.

La remora circa l'uso prolungato di questi farmaci nel trattamento della rinite allergica per il rischio di effetti collaterali sistemici e in particolare ritardo della

crescita e la soppressione dell'asse ipofisi-ipotalamo-surrene è stata in gran parte ridimensionata da studi clinici e sperimentali, che ne hanno dimostrato una buona tollerabilità anche in età pediatrica ^{125 126}.

Questo vale soprattutto per le molecole di più recente disponibilità come Mometasone furoato e Fluticasone furoato, essendo queste molecole dotate di scarsissima bio-disponibilità < 0,1% ¹²⁷.

Nonostante le nuove molecole steroidee presentino una rapida attività sui sintomi, variabile tra le 6 ore e le 12 ore, il massimo di efficacia si ottiene dopo almeno 7-14 giorni di terapia. Ciò sottolinea che non si tratta di farmaci da usare al bisogno, ma ne è consigliabile un uso continuativo, anche a cicli, da modulare sulla base delle manifestazioni cliniche. Particolare attenzione va posta nei casi in cui il trattamento con steroidi nasali si debba associare per problemi clinici ad un trattamento con steroidi per via inalatoria al fine di evitare rischi da accumulo. Analogamente a quanto detto per gli anti-istaminici, nelle forme intermittenti da allergeni stagionali, può essere previsto un periodo di trattamento pre-fioritura con lo scopo di ridurre la reattività mucosale nel momento della massima esposizione.

Per gli importanti effetti che ne possono derivare, è eccezionale nel bambino la necessità di ricorrere agli steroidi per via generale nel trattamento delle riniti allergiche non complicate.

Anti-colinergici

Gli anti-colinergici hanno una nicchia di utilizzo in casi selezionati nel contrastare la rinorrea della rinite vasomotoria e in altre forme di rinite caratterizzate da marcata componente secretiva. La diminuzione della rinorrea è legata al blocco della stimolazione parasimpatica delle ghiandole sottomucose. Gli anti-colinergici non agiscono quindi sugli altri sintomi della rinite allergica e cioè sul prurito e sugli starnuti, essendo questi legati a stimoli sensitivi della mucosa nasale e all'ostruzione causata dall'ingorgo dei vasi a prevalente innervazione simpatica. Gli effetti collaterali più frequenti sono il bruciore, l'irritazione e la secchezza della mucosa nasale.

Il solo anticolinergico commercializzato per instillazione topica intranasale in soluzione allo 0,03% e 0,06% è l'ipratropio bromuro.

Decongestionanti topici e per via generale

I decongestionanti nasali agiscono determinando vasocostrizione dei capillari e riduzione dell'edema del-

la mucosa nasale attraverso l'attivazione dei recettori α -adrenergici post-giunzionali dei vasi di resistenza e capacitanza della mucosa. Ne deriva una risoluzione rapida e netta, ma transitoria, dell'ostruzione nasale, dato che terminato l'effetto farmacologico i vasi si congestionano nuovamente. Un loro uso prolungato può inoltre determinare una temibile iperemia reattiva e persistente della mucosa nasale, tachifilassi e di conseguenza una totale insensibilità dei vasi all'azione del farmaco e quindi di nuovo ostruzione nasale. Oltre agli effetti locali non vanno poi sottovalutati possibili effetti collaterali sistemici a carico dell'apparato cardio-vascolare conseguente ad assorbimento sistemico del farmaco per via mucosa. L'assorbimento del farmaco è particolarmente temibile nel bambino soprattutto nei primi anni di vita a causa della fisiologica aumentata permeabilità mucosale. Come per i decongestionanti topici, l'utilizzo di agonisti adrenergici per via orale (efedrina, fenilefrina, fenilpropolanolamina, pseudoefedrina) nel trattamento della rinite allergica è sconsigliabile, soprattutto nel bambino, a causa dei potenziali effetti secondari come tremori, insonnia e tachicardia. Descritto in letteratura anche un caso di ipertensione verificatosi in un bambino a seguito dell'uso di fenilefrina per via nasale, associata a pseudo-efedrina per via orale ^{20 128}.

Già nel 2000 l'EAACI ha pubblicato il "Consensus Statement on treatment of allergic rhinitis" ¹²⁹ in cui non si raccomanda l'uso di decongestionanti nasali in bambini molto piccoli a causa dei possibili effetti collaterali e dello stesso *range* tra la dose terapeutica e quella tossica.

Si tratta in genere di preparazioni farmaceutiche contenenti molecole associate ad altri farmaci sintomatici (in particolare anti-istaminici di prima generazione e anti-infiammatori non steroidei) e questo ne riduce ulteriormente la flessibilità nel contesto di una terapia integrata della rinite allergica.

Dal 2007 l'AIFA ha intrapreso un provvedimento restrittivo per limitare l'uso nei bambini al di sotto dei 12 anni, a causa delle numerose segnalazioni di reazioni avverse a livello nazionale e internazionale legate all'uso di decongestionanti.

Inibitori locali della liberazione dei mediatori

I cromoni per via topica (sodiocromoglicato, sodio nedocromile) inibiscono il rilascio da parte dei mastociti di istamina e di altri mediatori verosimilmente attraverso il blocco dei canali del calcio delle mast-cellule e di altre cellule infiammatorie (e la catena di eventi

pro-infiammatori che ne consegue) e hanno quindi un'azione preventiva sullo sviluppo della sintomatologia allergica ¹³⁰. Si tratta di farmaci di solito ben tollerati e privi sostanzialmente di effetti collaterali. Non vengono assorbiti per il tratto digestivo. Risultano essere meno efficaci degli antistaminici e steroidi nasali e hanno effetti che perdurano in media dalle 2 alle 4 ore, per tale motivo sono necessarie almeno 4 somministrazioni quotidiane. Tutto ciò può costituire un fattore limitante in termini di *compliance*, soprattutto in età pediatrica.

L'acido N-aceil-aspartil-glutamico possiede un'efficacia simile alle due molecole precedentemente descritte. È utilizzato per via topica nasale e oculare, agisce inibendo l'enzima di conversione C3 della cascata del complemento e le sue indicazioni sono analoghe a quelle del sodio cromoglicato; è solitamente ben tollerato, tuttavia necessita numerose somministrazioni al giorno.

Anti-leucotrieni

I leucotrieni vengono prodotti a partire dalla catena metabolica dell'acido arachidonico attraverso l'azione dell'enzima 5-lipoossigenasi. In particolare i cisteinil-leucotrieni si legano ad uno specifico recettore e causano a livello della mucosa nasale e bronchiale una serie di eventi tipici della reazione infiammatoria: aumento della permeabilità vascolare, edema mucoso, aumento della produzione di muco, azione chemo-attraente per eosinofili e neutrofili e, a livello bronchiale, spasmo della muscolatura liscia. L'antagonismo al loro recettore mediante molecole che competono con i cisteinil-leucotrieni a livello recettoriale è attualmente accettato come modalità terapeutica nel trattamento dell'asma e il loro impiego è codificato nelle principali linee guida internazionali per il trattamento di questa patologia e della rinite allergica. Infatti, i cisteinil-leucotrieni sono mediatori importanti anche della congestione nasale e della rinorrea. Studi randomizzati e controllati hanno dimostrato che il trattamento con montelukast allevia i sintomi nasali diurni e notturni e i sintomi oculari diurni con un'efficacia paragonabile a quella degli antistaminici di seconda generazione. L'uso di montelukast da solo o in associazione con un antistaminico di seconda generazione, diminuisce lo score dei sintomi legati alla rinite allergica fin dalle prime 24 ore dall'inizio del trattamento ²² e determina una diminuzione delle starnutazioni. La terapia in combinazione con l'antistaminico favorisce l'aumento del volume nasale che si traduce in minor congestione nasale ¹³¹.

Immunoterapia specifica (ITS)

Introdotta nel 1911 da Noon e Freeman in maniera empirica per il trattamento della pollinosi, l'ITS consiste nel somministrare al paziente dosi crescenti d'allergene a cui è sensibilizzato. Studi controllati in doppio cieco hanno dimostrato l'efficacia dell'ITS nella rinite allergica da graminacee, ambrosia, parietaria, betulla, acari, gatto e certe muffe. Il successo della desensibilizzazione dipende dalla qualità dell'allergene utilizzato. I progressi della tecnologia hanno permesso di ottenere degli allergeni liofilizzati, standardizzati e purificati.

L'ITS è il solo trattamento che permette di alterare il corso naturale della rinite allergica e di ottenere la remissione per lungo tempo. Essa infatti è in grado di agire nei confronti dei meccanismi immunopatologici di base delle reazioni allergiche. È stato dimostrato che l'immunoterapia sottocutanea (SCIT) è in grado di far aumentare il rapporto IgE/IgG e la concentrazione di IgA allergene-specifiche¹³²⁻¹³⁴. Queste ultime, poi, sono in grado di indurre il rilascio della citochina IL-10 da monociti di sangue *in vitro*¹³⁵. La SCIT diminuisce il numero di cellule effettrici a siti mucosali, sia durante l'esposizione all'allergene stagionale sia successivamente, con modificazioni a carico delle citochine in favore di risposte Th1^{136 137}, e induce localmente le cellule T regolatorie (Treg) con aumenti di IL-10, di TGF-β e di CD3+ CD25+Foxp3+ dei Tregs nella mucosa nasale¹³⁸.

Le cellule Treg si sono dimostrate in grado di inibire direttamente l'attivazione delle cellule Th2, la proliferazione e la secrezione di citochine. Inoltre, IL-10 è in grado di indurre la produzione da parte dei linfociti B di IgG4, con inibizione della commutazione a IgE¹³⁹. Il TGF-β, che è anche elevato localmente dopo immunoterapia, è il principale fattore responsabile ad indurre la produzione di IgA₂ da parte dei linfociti B. L'immunoterapia sublinguale (SLIT) produce analoghi meccanismi immunitari, ma, in particolare la terapia a livello della mucosa buccale, fa sì che le cellule di Langherans, che presentano sulla loro superficie i recettori delle IgE (RFcε1 e CD23), captino l'allergene a livello della mucosa buccale e che migrino di seguito a livello dei linfonodi della catena cervicale o sottomandibolare. Qui si avranno quei meccanismi precedentemente descritti di produzione di TGFβ e IL-10.

Dal punto di vista clinico è stato anche dimostrato che la desensibilizzazione prevenga la comparsa di nuove sensibilizzazioni e di asma^{140 141}.

Nel caso della rinite pollinica è impossibile evitare l'allergene per cui la desensibilizzazione è considerata il solo trattamento specifico dell'allergia.

L'ITS è di fatto una terapia ufficiale nella prevenzione e nella cura delle riniti allergiche¹⁴² riconosciuta e regolamentata anche da una posizione ufficiale dell'OMS^{35 143}.

Classicamente l'ITS nasce come un presidio da somministrare per via iniettiva sottocutanea (SCIT). Tuttavia la formulazione sublinguale (SLIT) ha guadagnato ampie prove di efficacia e sicurezza e in alcuni paesi europei è attualmente utilizzata maggiormente della SCIT, soprattutto nei pazienti pediatrici. Oltre al suo profilo di sicurezza migliore, la SLIT non necessita di essere somministrata in un ambiente medico e riduce il rapporto costo-efficacia, perché il costo delle iniezioni non è coinvolto¹⁴⁴. Tuttavia, è importante sottolineare che si giunge a tali risultati solo se la SLIT viene somministrata ad alte dosi e continuata regolarmente per almeno 3 anni consecutivi, per indurre i cambiamenti immunologici sottostanti.

Recenti studi hanno dimostrato che il meccanismo di azione della SLIT è simile a quello dimostrato per la SCIT¹⁴⁵, e che quando vengono somministrate alte dosi, si producono immunoglobuline G- quali anticorpi bloccanti- in quantità significative e la loro efficacia persiste dopo l'interruzione del trattamento¹⁴⁶, a differenza di quello che è stato dimostrato negli studi in cui venivano usate basse dosi di SLIT.

Gli eventi avversi più comuni della SLIT sono le reazioni locali del tratto orofaringeo seguiti da reazioni gastrointestinali (come vomito e diarrea), mentre le reazioni sistemiche quali asma, rinite, o orticaria sono piuttosto rare^{147 148}. Le reazioni locali di irritazione della gola, sensazione di prurito al cavo orale e alle orecchie aumentano all'aumentare della dose¹⁴⁹ e riguardano il 20-40% dei pazienti, ma possono essere facilmente gestite senza necessitare la sospensione del trattamento desensibilizzante¹⁵⁰. Reazioni anafilattiche sono estremamente rare; una revisione dei lavori pubblicati ha dimostrato che nella maggior parte dei casi la reazione è associata a errori, ad esempio l'uso di un mix improprio di allergeni o il consumo di dosi molto elevate di allergene¹⁵¹.

Il trattamento con l'ITS va considerato nei casi in cui la diagnosi eziologica sia ben documentata da esami di laboratorio che ne sottendano la patogenesi IgE mediata. Devono peraltro essere presi in considerazione anche altri elementi tra cui la gravità e la durata dei sintomi, la necessità e il peso della terapia farmacologica, atta a controllare i sintomi, il rapporto costo- beneficio del trattamento con l'obiettivo di interferire con la storia naturale della malattia mediante un trattamento specifico.

L'uso di ricombinanti nella diagnostica ha permesso di ottenere migliori successi terapeutici con questo trattamento. Infatti, è stato dimostrato di sottoporre a immunoterapia specifica per i pollini i pazienti che presentano sensibilizzazione per gli allergeni maggiori come il Bet v1 per la betulla o il rPhl p1, rPhl p5 per le graminacee, mentre la presenza di profilina (rispettivamente la Bet v2 e il rPhl p 12), predice una scarsa risposta alla terapia.

Negli ultimi anni gli studi stanno ponendo attenzione sul trattamento dei pazienti polisensibilizzati. Non si è tuttora giunti a risultati che confutino una piuttosto che l'altra tesi, quali l'uso contemporaneo di più allergeni (scelto in base al profilo di sensibilizzazione, un approccio prevalentemente del Nord America) o di un singolo allergene (scelto in base all'allergia che clinicamente provoca più sintomi, un approccio prevalentemente europeo). Va considerato anche il fatto che i preparati con singoli allergeni sono molto probabilmente stati testati su pazienti polisensibilizzati. Una recente revisione ha concluso che la somministrazione simultanea di più allergeni indipendenti può essere clinicamente efficace, ma che c'è bisogno di ulteriori studi che valutino se i protocolli di immunoterapia con singolo allergene o con più allergeni producano distinte risposte immunitarie nei pazienti monosensibilizzati e polisensibilizzati¹⁵². La prescrizione dell'immunoterapia specifica (ITS) è di competenza specialistica e va valutata caso per caso e la sua applicazione è comunque complementare alla terapia farmacologica.

Le terapie del futuro

Ogni nuovo trattamento della rinite allergica deve tenere conto degli elevati costi per la società (in quanto è una malattia molto frequente), dei legami tra rinite e asma (l'ideale sarebbe trattare le due malattie insieme con un unico trattamento), degli effetti secondari possibili (dovrebbero essere minimi, trattandosi di una malattia che non richiede ospedalizzazione) e della grande efficacia del trattamento attuale.

Sono stati condotti studi sull'efficacia, nei confronti della rinite allergica da pollini, della terapia con anticorpi monoclonali umanizzati anti-IgE in soggetti asmatici. Tuttavia l'elevato costo di tale trattamento non lascia dubbi su una impossibilità futura di tale terapia^{153 154}.

L'utilizzo di nuove forme di desensibilizzazione o immunoterapia specifica, sembra, invece, essere a parere dell'OMS più promettente. A tutti gli effetti, essere in grado di modulare la risposta immunitaria, può

portare a un'efficacia a lungo termine del trattamento: la ricerca è indirizzata nei confronti di allergeni ricombinanti, di peptidi allergenici e dell'uso di adiuvanti nell'immunoterapia convenzionale (quali le citochine o i prodotti batterici che stimolano la risposta immunitaria Th1)¹⁵⁵.

Chirurgia del massiccio facciale

Nell'ambito di una gestione integrata della rinite l'approccio terapeutico al bambino con rinite allergica può comunque richiedere la necessità di curare eventuali complicanze o condizioni associate con terapie mediche o di prevedere il ricorso alle competenze del Chirurgo Otorino e dell'Ortodonzista. Il ricorso alla chirurgia è indicato per la correzione di eventuali anomalie anatomiche minori delle ossa nasali e per l'asportazione di adenoidi e tonsille ipertrofiche qualora queste condizioni, indipendentemente dalla flogosi infiammatoria su base allergica, si associano ad essa, determinando un'inevitabile amplificazione del quadro ostruttivo nasale. In casi selezionati può essere preso in considerazione il ricorso alla chirurgia endoscopica per la risoluzione di complicanze sinusali, croniche e ricorrenti, resistenti ad una terapia medica antibiotica e antinfiammatoria adeguata e in casi di patologia polipoide. L'intervento dell'ortodonzista può rendersi necessario sia per correggere eventuali anomalie strutturali congenite, che favoriscono l'ostruzione nasale, sia per eventuali anomalie strutturali del massiccio facciale, instauratesi in conseguenza dell'ostruzione nasale determinata dalla flogosi persistente.

Bibliografia

- 1 Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. J Allergy Clin Immunol 2001;108(5 suppl):S147-334.
- 2 Baatenburg de Jong A, Rijdt JP te, Brand PLP. *Cough and malaise in young children due to allergic rhinoconjunctivitis*. [In Dutch.] Ned Tijdschr Geneesk 2005;149:1545-8.
- 3 Valovirta E, Myrseth SE, Palkonen S. *The voice of the patients: allergic rhinitis is not a trivial disease*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008;8:1-9.
- 4 Galassi C, De Sario M, Biggeri A, et al. *Changes in prevalence of asthma and allergies among children and adolescents in Italy: 1994-2002*. Pediatrics 2006;117:34-42.
- 5 Galassi C, Biggeri A, Ciccone G, et al; SIDRIA Phase 1 Collaborative Group. *Environment and respiratory diseases in childhood: the Italian experience*. Int J Occup Environ Health 2005;11:103-6.

- 6 Sestini P, De Sario M, Bugiani M, et al; Gruppo Collaborativo SIDRIA-2. *Frequency of asthma and allergies in Italian children and adolescents: results from SIDRIA-2*. *Epidemiol Prev* 2005;29(2 Suppl):24-31.
- 7 Hakansson K, Thomsen SF, Ulrik CS, et al. *Increase in the prevalence of rhinitis among Danish children from 1986 to 2001*. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:154-9.
- 8 Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, et al. *Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three*. *Allergy* 2009;64:123-48.
- 9 The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema*. *Lancet* 1998;351:1225-32.
- 10 Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. *Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC phases one and three repeat multicountry cross-sectional surveys*. *Lancet* 2006;368:733-43.
- 11 Arshadsh SH, Kurukulaarachy RJ, Fenn M, et al. *Rhinitis in 10 years old children and early life risk factors for its development*. *Acta Paediatr* 2002;91:1334-8.
- 12 Demoly P, Jankowski R, Chassany O, et al. *Validation of a self-questionnaire for assessing the control of allergic rhinitis*. *Clin Exp Allergy* 2011;41:860-8.
- 13 De Groot H, Brand PLP, Fokkens WF, et al. *Allergic rhinoconjunctivitis in children*. *BMJ* 2007;335:985-87.
- 14 Dordal MT, Lluch-Bernal M, Sánchez MC, et al; SEAC Rhinoconjunctivitis Committee. *Allergen specific provocation testing: review by the rhinoconjunctivitis committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology*. *J Investig allergol clin immunol* 2011;21:1-12.
- 15 Marinho S, Simpson A, Lowe L, et al. *Rhinoconjunctivitis in 5-year-old children: a population-based birth cohort study*. *Allergy* 2007;62:385-93.
- 16 American Thoracic Society. *Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children*. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:866-78.
- 17 Ali NJ, Pitson DJ, Stradling JR. *Snoring, sleep disturbance, and behaviour in 4-5 years old*. *Arch Dis Child* 1993;68:360-6.
- 18 Gislason T, Benediksdottir B. *Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old*. *Chest* 1995;107:963-6.
- 19 Brunetti L, Rana S, Lospalluti ML, et al. *Prevalence of obstructive sleep apnea in a cohort of 1207 children of southern Italy*. *Chest* 2001;120:1930-5.
- 20 Ng DK, Chan CH, Hwang GY, et al. *A review of the roles of allergic rhinitis in childhood obstructive sleep apnea syndrome*. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:240-2.
- 21 Sih T, Mion O. *Allergic rhinitis in the child and associated comorbidities*. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:e107-13.
- 22 Huang SW, Giannoni C. *The risk of adenoid hypertrophy in children with allergic rhinitis*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:350-5.
- 23 McColley SA, Carroll JL, Curtis S, et al. *High prevalence of allergic sensitization in children with habitual snoring and obstructive sleep apnea*. *Chest* 1997;111:170-3.
- 24 Vierucci A. *Allergologia Pediatrica*. Pavia: Selecta Medica 2003.
- 25 Anuntaseree W, Rookkapan K, Kuasirikul S, et al. *Snoring and obstructive sleep apnea in thai school-age children: prevalence and predisposing factors*. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:222-7.
- 26 Sulit LG, Storer-Isser A, Rosen CL, et al. *Associations of Obesity, Sleep-disordered Breathing and Wheezing in Children*. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:659-64.
- 27 Young T, Finn L, Kim H. *Nasal obstruction as a risk factor for sleep-disordered breathing*. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S757-62.
- 28 Chng SY, Goh DY, Wang XS, et al. *Snoring and Atopic Disease: a Strong Association*. *Pediatric Pulmonol* 2004;38:210-6.
- 29 Bousquet J, Neukirch F, Bousquet PJ, et al. *Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care*. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:158-62.
- 30 Nguyen L, Manoukian JJ, Sobol SE, et al. *Similar allergic inflammation in the middle ear and the upper airway: evidence linking otitis media with effusion to the united airways concept*. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1110-5.
- 31 van Rijswijk JB, Blom HM, Fokkens WJ. *Idiopathic rhinitis, the ongoing quest*. *Allergy* 2005;60:1471-81.
- 32 Neil K. *Using nasal steroids to treat nasal obstruction caused by adenoid hypertrophy: Does it work?* *Otolaryngology – Head and Neck Surgery* 2009;140:139-47.
- 33 Zhang L. *Intranasal corticosteroids for nasal airway obstruction in children with moderate to severe adenoidal hypertrophy*. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD006286.
- 34 Mansfield LE, Diaz G, Posey CR, et al. *Sleep disordered breathing and daytime quality of life in children with allergic rhinitis during treatment with intranasal budesonide*. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:240-4.
- 35 Marcus CL, Carroll JL, Koerner CB, et al. *Determinants of growth in children with the obstructive sleep apnea syndrome*. *J Pediatr* 1994;125:556-62.
- 36 Brouillette RT, Fernbach SK, Hunt CE. *Obstructive sleep apnea in infants and children*. *J Pediatr* 1982;100:31-40.
- 37 Marcus CL, Greene MG, Carroll JL. *Blood pressure in children with obstructive sleep apnea*. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1098-103.
- 38 Amin RS, Carroll JL, Jeffries JL, et al. *Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in children with sleep-disordered breathing*. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:950-6.
- 39 Guilleminault C, Winkle R, Korobkin R, et al. *Children and nocturnal snoring: evaluation of the effects of sleep related respiratory resistive load and daytime functioning*. *Eur J Pediatr* 1982;139:165-71.
- 40 Urschitz MS, Guenther A, Eggebrecht E, et al. *Snoring, intermittent hypoxia and academic performance in primary school children*. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:464-8.
- 41 Gozal D, Pope DW. *Snoring during early childhood and academic performance at ages 13 to 14*. *Pediatrics* 2001;107:1394-9.
- 42 Gozal D, Crabtree VM, Sans Capdevila O, et al. *C-reactive protein, obstructive sleep apnea and cognitive dysfunction in school aged children*. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:188-93.
- 43 Redline S, Storer-Isser A, Rosen CL, et al. *Association between metabolic syndrome and sleep-disordered breathing in adolescents*. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:401-8.
- 44 Ramagopal M. *Asthma as a predictor of obstructive sleep apnea in urban African-American children*. *J Asthma* 2009;46:895-9.

- 45 Brozek JL, Baena-Cagnani CE, Bonini S, et al. *Methodology for development of the allergic rhinitis and its Impact on Asthma guideline 2008 update*. Allergy 2008;63:38-46.
- 46 Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, et al. *Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in non-atopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey*. J Allergy Clin Immunol 1999;104:301-4.
- 47 Sale R, Silvestri M, Battistini E, et al. *Nasal inflammation and bronchial reactivity to methacholine in atopic children with respiratory symptoms*. Allergy 2003;58:1171-5.
- 48 Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, et al. *Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma*. J Allergy Clin Immunol 2002;109:636-42.
- 49 Agondi RC, Machado ML, Kalil J, et al. *Intranasal corticosteroid administration reduces nonspecific bronchial hyperresponsiveness and improves asthma symptoms*. J Asthma 2008;45:754-7.
- 50 Crystal-Peters J, Neslusan C, Crown WH, et al. *Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits*. J Allergy Clin Immunol 2002;109:57-62.
- 51 Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al.; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision*. J Allergy Clin Immunol 2010;126:466-76.
- 52 Silvestri M, Oddera S, Rossi GA, et al. *Sensitization to airborne allergens in children with respiratory symptoms*. Ann Allergy Asthma Immunol 1996;76:239-44.
- 53 Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce GP, et al. *Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in asymptomatic rhinitic patients with allergy due to mites*. J Allergy Clin Immunol 1995;96:971-9.
- 54 Beydon N, Davis SD, Lombardi E, et al. *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in pre-school children*. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:1304-45.
- 55 Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. *Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach*. Eur Respir J. 2008;32:1096-110.
- 56 Christodouloupoulos P, Cameron L, Durham S, et al. *Molecular pathology of allergic disease. II Upper airway disease*. J Allergy Clin Immunol 2000;105:211-23.
- 57 Jutel M, Akdis M, Blaser K, et al. *Mechanism of allergen specific immunotherapy – T cell tolerance and more*. Allergy 2006;61:796-807.
- 58 Ciprandi G, Fenoglio D, Cirillo I, et al. *Induction of interleukin 10 by sublingual immunotherapy for house dust mites: a preliminary report*. Ann Allergy Asthma Immunol 2005;95:38-44.
- 59 Ciprandi G, Fenoglio D, De Amici M, et al. *Serum IL-17 in allergic rhinitis*. JACI 2008;122:650-1.
- 60 Ciprandi G, Cirillo I, Pistorio A. *Impact of allergic rhinitis on asthma*. JACI 2007;119:1558-9.
- 61 Ciprandi G, Cirillo I, Pistorio A. *Impact of allergic rhinitis on asthma: effects on spirometric parameters*. Allergy 2008;63:255-60.
- 62 Ciprandi G, Cirillo I, Pistorio A, et al. *Impact of allergic rhinitis on asthma: effects on bronchial hyperreactivity*. Annals Allergy Asthma Immunol 2008;101:42-6.
- 63 Ciprandi G, Tosca MA, Cirillo I, et al. *Impact of allergic rhinitis on asthma in children: effects on bronchial hyperreactivity*. Allergy. 2010;65:1199-201.
- 64 Ciprandi G, Capasso M. *Association of childhood perennial allergic rhinitis with subclinical airflow limitation*. Clin Exp Allergy 2010;40:398-402.
- 65 Amorim MM, Araruna A, Caetano LB, et al. *Nasal eosinophilia: an indicator of eosinophilic inflammation in asthma*. Clin Exp Allergy 2010;40:867-74.
- 66 Tosca MA, Ciprandi G, Silvestri M. *Nasal inflammation and reversible bronchial obstruction in asymptomatic allergic children*. Clin Exp Allergy 2010;40:1581-2.
- 67 Ciprandi G, Capasso M, Tosca MA. *Early bronchial involvement in children with allergic rhinitis*. Am J Rhinol Allergy 2011;25:e30-3.
- 68 Ciprandi G, Cirillo I, Signori A. *Impact of allergic rhinitis on bronchi: an 8-year follow-up study*. Am J Rhinol Allergy 2011;25:e72-6.
- 69 Ciprandi G, Signori A, Tosca MA, et al. *Spirometric abnormalities in patients with allergic rhinitis: Indicator of an "asthma march"?* Am J Rhinol Allergy 2011;25:e181-5.
- 70 Marseglia GL. *La rinite allergica*. In: Vierucci A (ed). *Allergologia pediatrica*. Milano: Selecta Medica 2003, pp. 223-35.
- 71 Bogaerts P, Clement P. *The diagnostic value of a cytogram in rhinopathology*. Rhinology 1981;19:203-8.
- 72 Malmberg H, Holopainen E. *Nasal smear as a screening test for immediate-type nasal allergy*. Allergy 1979;34:331-7.
- 73 Gluck U, Gebbers JO. *Cytopathology of the nasal mucosa in smokers: a possible biomarker of air pollution?* Am J Rhinol 1996;10:55-7.
- 74 Boysen M, Zadig E, Digerne V, et al. *Nasal mucosa in workers exposed to formaldehyde: a pilot study*. Br J Indust Med 1990;47:116-21.
- 75 Gelardi M, Tomaiuolo M, Cassano M, et al. *Epstein-barr virus induced cellular changes in nasal mucosa*. Virology Journal 2006;3:6-10.
- 76 Bickmore JT. *Nasal cytology in allergy and infection*. Otorhinolaryngology Allergy 1978;40:39-46.
- 77 Jacobs RL, Freedman PM, Boswell RN. *Non-allergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome): clinical and immunologic presentation*. J Allergy Clin Immunol 1981;67:253-7.
- 78 Gelardi M, Maselli Del Giudice A, Fiorella ML, et al. *Non-allergic rhinitis with eosinophils and mast cells (NARESMA) constitutes a new severe nasal disorder*. Int Journal Immunopathol Pharmacol 2008;23:325-31.
- 79 Connell JT. *Nasal Mastocytosis*. J Allergy 1969;43:182-9.
- 80 Gelardi M, Cassano P, Cassano M, et al. *Nasal cytology: description of hyperchromatic supranuclear stria as a possible marker for the anatomical and functional integrity of the ciliated cell*. Am J Rhinol 2003;5:263-8.
- 81 Gelardi M, Fiorella ML, Leo G, et al. *Cytology in the diagnosis of rhinosinusitis*. Pediatr Allergy Immunol 2007;18(Suppl. 18):50-2.
- 82 Chapelin C, Coste A, Gilain L, et al. *Modified epithelial cell distribution in chronic airways inflammation*. Eur Respir J 1996;2:2474-8.
- 83 Lee HS, Majima Y, Sakakura Y, et al. *Quantitative cytology of nasal secretions under various conditions*. Laryngoscope 1993;103:533-7.
- 84 Pelikan Z, Pelikan-Filipek M. *Cytologic changes in the nasal secretions during the immediate nasal response*. J Allergy Clin Immunol 1988;82:1103-12.

- 85 Pelikan Z, Pelikan-Filipek M. *Cytologic changes in the nasal secretions during the late nasal response*. J Allergy Clin Immunol 1989;83:1068-79.
- 86 Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce GP, et al. *Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in asymptomatic rhinitis patients with allergy due to mites*. J Allergy Clin Immunol 1995;96:971-9.
- 87 Ricca V, Landi M, Ferrero P, et al. *Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal allergic rhinitis*. J Allergy Clin Immunol 2000;105:54-7.
- 88 Gelardi M, Maselli Del Giudice A, Candrea T, et al. *Nasal resistance and allergic inflammation depend on allergen type*. Int Arch Allergy Immunol 2006;141:384-9.
- 89 Gelardi M, Russo C, Fiorella ML, et al. *Inflammatory cell types in nasal polyps*. Cytopathology 2010;21:201-3.
- 90 Gelardi M, Fiorella ML, Fiorella R, et al. *When allergic rhinitis is not only allergic*. Am J Rhinology 2009;23:312-5.
- 91 Canonica GW, Bonini S, Passalacqua G, et al. *Allergic rhinitis and its impact on asthma*. Progetto ARIA (aggiornamento Italia 2010).
- 92 Schipper H, Clinch J, Olweny CLM. *Quality of life studies: definitions and conceptual issues*. In: Spilker B, ed. *Quality of life and Pharmacoeconomics in Clinical trials*. Philadelphia: Lippincot-Raven 1990, pp. 11-23.
- 93 Smith KW, Avis NE, Assmann SF. *Distinguishing between quality of life and health status in quality of life research: a meta-analysis*. Qual Life Res 1999;8:447-59.
- 94 Ware JE, Sherbourne CD. *The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection*. Med Care 1992;30:473-83.
- 95 Bergner M, Bobbitt RA. *The sickness impact profile: development and final revision of a health status measure*. Med Care 1981;19:787-805.
- 96 Sintonen H. *The 15D instrument of health-related quality of life: properties and applications*. Ann Med 2001;33:328-36.
- 97 Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, et al. *A quantitative approach to perceived health status: a validation study*. J Epidemiol Community Health 1980;34:281-6.
- 98 Majani G, Callegari S, Pierobon A, et al. *A new instrument in quality of life assessment: the satisfaction profile*. Int J Ment Health 1999;28:77-82.
- 99 Juniper EF, Howland WC, Roberts NB, et al. *Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis*. J Allergy Clin Immunol 1998;101:163-70.
- 100 Juniper EF, Guyatt GH, Dolovich J. *Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: development and testing of a questionnaire for clinical trials*. J Allergy Clin Immunol 1994;93:413-23.
- 101 Juniper EF, Guyatt GH. *Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis*. Clin Exp Allergy 1991;21:77-83.
- 102 Arrighi H, Cook CK, and Redding GJ. *The prevalence and impact of allergic rhinitis among teenagers*. J Allergy Clin Immunol 1996;97:430.
- 103 Kessler RC, Almeida DM, Berglund P, et al. *Pollen and mold exposure impairs the work performance of employees with allergic rhinitis*. Ann Allergy Asthma Immunol 2001;87:289-95.
- 104 Blanc PD, Trupin L, Eisner M, et al. *The work impact of asthma and rhinitis: findings from a population-based survey*. J Clin Epidemiol 2001;54:610-8.
- 105 Blaiss MS. *Allergic Rhinitis in Schoolchildren Consensus Group. Allergic rhinitis and impairment issues in schoolchildren: a consensus report*. Curr Med Res Opin 2004;20:1937-52.
- 106 Simons FE. *Learning impairment and allergic rhinitis*. Allergy Asthma Proc 1996;17:185-9.
- 107 Meltzer E. *Quality of life in adults and children with allergic rhinitis*. J Allergy Clin Immunol 2001;108:S45-S52.
- 108 Meltzer EO. *Antihistamine and decongestant-induced performance decrements*. J Occup Med 1990;32:327-34.
- 109 Richards W. *Preventing behavior problems in asthma and allergies*. Clin Pediatr (Phila) 1994;33:617-24.
- 110 Spector SL. *Overview of comorbid associations of allergic rhinitis*. J Allergy Clin Immunol 1997;99:S773-80.
- 111 Passali D, Mösges R, Hassan HA, et al, Working Group. *International Conference on Allergic Rhinitis in Childhood*. Allergy 1999;54:S7-34.
- 112 Goetzel RZ. *Health, absence, disability and presenteeism cost estimated of certain physical and mental health conditions affecting U.S. employers*. J Occup Environ Med 2004;46:398-412.
- 113 Blaiss Ms. *Important aspects in management of allergic rhinitis: compliance, cost, and quality of life*. Allergy Asthma Proc 2003;24:231-8.
- 114 Santos R, Cifaldi M, Gregory C, et al. *Economic outcomes of a targeted intervention program: the cost of treating allergic rhinitis patients*. Am J Manag Care 1999;5(suppl):S225-S234.
- 115 Settipane RA. *Complications of allergic rhinitis*. Allergy Asthma Proc. 1999;20:209-13.
- 116 Bush RK. *Indoor allergens, environmental avoidance, and allergic respiratory disease*. Allergy Asthma Proc 2008;29:575-9.
- 117 Meltzer EO. *Treatment options for child with allergic rhinitis*. Clin Pediatr 1998;37:1-10.
- 118 Passalacqua G, Bousquet J, Bachert C, et al. *The clinical safety of H1-receptor antagonists. An EAACI position paper*. Allergy 1996;51:666-75.
- 119 Vuurman EF, van Veggel LM, Uiterwijk MM, et al. *Seasonal allergic rhinitis and antihistamine affects on children's learning*. Ann Allergy 1993;71:121-6.
- 120 Canonica GW, Ciprandi G, Busefgin S, et al. *Adhesion molecules of allergic inflammation: recent insight into their functional roles*. Allergy 1994;49:136-41.
- 121 Papadopoulos NG, Xepapadaki P, Mallia P, et al. *Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. A GA2LEN and InterAirways document*. Allergy 2007;62:457-70.
- 122 Bousquet J, Ansótegui I, Walter Canonica G, et al. *Establishing the place in therapy of bilastine in the treatment of allergic rhinitis according to ARIA: evidence review*. Curr Med Res Opin 2012;28:131-9.
- 123 LaForce C. *Use of intranasal steroids in managing allergic rhinitis*. J Allergy Clin Immunol 1999;103:S388-94.
- 124 Skoner DP. *Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis*. J Allergy Clin Immunol 2001;108(1 Suppl):S2-8.
- 125 Allen DB. *Systemic effects of intranasal steroids: an endocrinologist's perspective*. J Allergy Clin Immunol 2000;106(Suppl. 4):179-90.
- 126 Skoner D. *Update of growth effects of inhaled and intranasal corticosteroids*. J Allergy Clin Immunol 2002;2:7-10.

- ¹²⁷ Brunì FM, De Luca G, Venturoli V, et al. *Intranasal corticosteroids and adrenal suppression*. *Neuroimmunomodulation* 2009;16:353-62.
- ¹²⁸ Saken R, Kates GL, Miller K. *Drug-induced hypertension in infancy*. *J Pediatr* 1979;95:1077-9.
- ¹²⁹ van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, et al. *Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis*. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology*. *Allergy* 2000;55:116-34.
- ¹³⁰ International Rhinitis Management Working Group. *International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis*. *Allergy* 1994;49:1-34.
- ¹³¹ Li AM, Abdullah VJ, Tsen CS, et al. *Leukotriene receptor antagonist in the treatment of childhood allergic rhinitis—a randomized placebo-controlled study*. *Pediatr Polmonol* 2009;44:1085-92.
- ¹³² Nouri-Aria KT, Wachholz PA, Francis J, et al. *Grass pollen immunotherapy induces mucosal and peripheral IL-10 responses and blocking IgG activity*. *J Immunol* 2004;172:3252-59.
- ¹³³ Mothes N, Heinzkill M, Drachenberg KJ, et al. *Allergen-specific immunotherapy with a monophosphoryl lipid A-adjuvanted vaccine: reduced seasonally boosted immunoglobulin E production and inhibition of basophil histamine release by therapy-induced blocking antibodies*. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1198-208.
- ¹³⁴ Jutel M, Akdis M, Budak F, et al. *IL-10 and TGF- β cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy*. *Eur J Immunol* 2003;33:1205-14.
- ¹³⁵ Pilette C, Nouri-Aria KT, Jacobson MR, et al. *Grass pollen immunotherapy induces an allergen-specific IgA2 antibody response associated with mucosal TGF- β expression*. *J Immunol* 2007;178:4658-66.
- ¹³⁶ Durham SR, Ying S, Varney VA, et al. *Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma*. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1356-65.
- ¹³⁷ Klimek L, Dormann D, Jarman ER, et al. *Short-term pre-seasonal birch pollen allergoid immunotherapy influences symptoms, specific nasal provocation and cytokine levels in nasal secretions, but not peripheral T-cell responses, in patients with allergic rhinitis*. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1326-35.
- ¹³⁸ Radulovic S, Jacobson MR, Durham SR, et al. *Grass pollen immunotherapy induces Foxp3-expressing CD4+ CD25+ cells in the nasal mucosa*. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1467-72.
- ¹³⁹ Jeannin P, Lecoanet S, Delneste Y, et al. *IgE versus IgG4 production can be differentially regulated by IL-10*. *J Immunol* 1998;160:3555-61.
- ¹⁴⁰ Johnstone DE. *General care and prophylaxis of the allergic child*. *Conn Med* 1960;24:746-51.
- ¹⁴¹ Novembre E, Galli E, Landi F, et al. *Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis*. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:851-7.
- ¹⁴² Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. *Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-Study)*. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-6.
- ¹⁴³ Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. *Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper*. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558-62.
- ¹⁴⁴ Berto P, Frati F, Incorvaia C. *Economic studies of immunotherapy: a review*. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:585-9.
- ¹⁴⁵ Incorvaia C, Frati F, Puccinelli P, et al. *Effects of sublingual immunotherapy on allergic inflammation*. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2008;7:167-72.
- ¹⁴⁶ Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. *Long-term clinical efficacy in grass-pollen induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet*. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:131-8.
- ¹⁴⁷ Wilson DR, Torres-Lima M, Durham S. *Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis*. *Allergy* 2005;60:4-12.
- ¹⁴⁸ Compalati E, Passalacqua G, Bonini M, et al. *The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA2LEN meta-analysis*. *Allergy* 2009;64:1570-79.
- ¹⁴⁹ Kleine-Tebbe J, Ribel M, Herold DA. *Safety of a SQ-standardised grass allergen tablet for sublingual immunotherapy: a randomized, placebo-controlled trial*. *Allergy* 2006;61:181-4.
- ¹⁵⁰ Frati F, Sensi L, di Rienzo V, et al. *A model for management of sublingual immunotherapy*. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2003;35:56-60.
- ¹⁵¹ André C, Fadel R. *Anaphylaxis caused by allergen sublingual immunotherapy?* *Allergy* 2007;62:1220-1.
- ¹⁵² Calderón MA, Cox L, Casale TB, et al. *Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: Looking at the published evidence*. *J Allergy Clinical Immunol* 2012;129:929-34.
- ¹⁵³ Vichyanond P. *Omalizumab in allergic diseases, a recent review*. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011;29:209-19.
- ¹⁵⁴ Kamin W, Kopp MV, Erdnuess F, et al. *Safety of anti-IgE treatment with omalizumab in children with seasonal allergic rhinitis undergoing specific immunotherapy simultaneously*. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:e160-5.
- ¹⁵⁵ Casale TB, Stokes JR. *Future forms of immunotherapy*. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:8-15.