



SIAIP

anno XXXVI numero 01 | 2022

RIVISTA DI Immunologia e Allergologia Pediatria

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA PEDIATRICA



Percorso
Formativo
ECM FAD
9 crediti

In questo numero

EDITORIALE

REVIEW

DOCUMENTI DALLE NOSTRE COMMISSIONI

ARTICOLO ORIGINALE

LETTERATURA IN PILLOLE

PERCORSO FORMATIVO ECM FAD

Orticaria cronica in età pediatrica

PACINI
EDITORE
MEDICINA

www.riaponline.it



SIAIP

anno XXXVI numero 01 | 2022

RIVISTA DI Immunologia e Allergologia Pediatria

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA PEDIATRICA

Percorso
Formativo
ECM FAD

Co-Direttori

Marzia Duse
Giampaolo Ricci

INTERNATIONAL SCIENTIFIC BOARD

Behdad Afzali (NHI, Bethesda, USA)
Fabio Candotti (CHUV, Lausanne, Svizzera)
Mattia Chason (Washington, USA)
Luiz Roberto Agea Cutolo (UFSC, Brasile)
Ottavia M. Delmonte (NHI, Bethesda, USA)
Paolo Matricardi (Berlino, Germania)
Luigi Diego Notarangelo (NHI, Bethesda, USA)
M. Cecilia Poli (ICIM, Santiago, Chile)
Mariagrazia Roncarolo (Stanford, USA)
Svetlana Vakkilainen (University of Helsinki, Finlandia)

ITALIAN SCIENTIFIC BOARD

Responsabili coordinamento

Elena Galli (Roma)
Giuseppe Pingitore (Roma)

Componenti

Elena Carboni (Catanzaro)
Rita Carsetti (Roma)
Fabio Cardinale (Bari)
Riccardo Castagnoli (Pavia)
Pasquale Comberiati (Pisa)
Arianna Giannetti (Bologna)
Alessandra Gori (Roma)
Ahmad Kantar (Bergamo)
Amelia Licari (Pavia)
Carla Mastroilli (Bari)
Domenico Minasi (Reggio Calabria)
Luca Pecoraro (Verona-Mantova)
Marianna Riccio (Roma)*
Alberto Tozzi (Roma)

* Infermiere pediatrico

CONSIGLIO DIRETTIVO SIAIP

Presidente: Gian Luigi Marseglia
Past President: Marzia Duse
Vice Presidente: Michele Miraglia Del Giudice
Segretario: Amelia Licari
Tesoriere: Fabio Cardinale
Consiglieri: Carlo Caffarelli, Claudio Cravidi,
Mauro Calvani, Alberto Martelli
Revisori dei conti: Elena Chiappini, Sara Manti

Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia
Pediatria

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

Edizione

Pacini Editore Srl
Via Gherardesca 1 • 56121 Pisa
Tel. 050 31 30 11 • Fax 050 31 30 300
info@pacinieditore.it • www.pacinieditore.it

Divisione Pacini Editore Medicina

Fabio Poponcini
Sales Manager
Office: 050 3130218 • fpoponcini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato
Sales Manager
Office: 050 3130239 • acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori
Advertising and New Media Manager
Office: 050 3130217 • mmori@pacinieditore.it

Redazione

Lucia Castelli
Office: 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono
Office: 050 3130231 • marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

PACINI
EDITORE
MEDICINA

www.riaponline.it

EDITORIALE

- 1 *M. Duse, G. Ricci*

REVIEW

- 3 **Update sugli antistaminici in pediatria: focus sulla rupatadina**
Update on antihistamines in pediatric age: focus on rupatadine
C. Indolfi, G. Dinardo, A. Klain, M. Contieri, F. Decimo, M. Miraglia del Giudice
- 9 **I disordini linfoproliferativi come espressione di immunodeficit primitivi: dalla diagnosi alla terapia mirata**
Lymphoproliferative disorders as presenting feature or expression of inborn errors of immunity: from the diagnosis to target therapy
B. Rivalta, M. Moratti, F. Conti

INSERTO

Percorso Formativo **ECM FAD**

Review

- I **Orticaria cronica in età pediatrica**
Chronic urticaria in pediatric age
C. Mastroianni, F. Cardinale, F. Paravati, C. Caffarelli

DOCUMENTI DALLE NOSTRE COMMISSIONI

Review

- 17 **Il vaccino anti SARS-CoV-2 e il suo impatto nei vulnerabili**
SARS-CoV-2 vaccine and its impact in the vulnerable
A cura della Commissione Vaccini della SIAIP
S. Graziani, E. Del Duca, L. Chini, R.M. Dellepiane, B. Martire, D. Montin, G. Ottaviano, C. Rizzo, M. Sangerardi, M. Sgrulletti, V. Moschese (coordinatore)

ARTICOLO ORIGINALE

- 23 **La DOPA e l'infermiere pediatrico: una proposta di lavoro**
Oral Food Desensitization (OFD) and pediatric nurse: a work proposal
M. Riccio, A.M. Zicari, C. Anania, G. Brindisi, B. Cinicola, G. De Castro, M. Duse

LETTERATURA IN PILLOLE

- 28 **Commento a cura della Commissione Prevenzione delle malattie allergiche SIAIP**
Prevenzione delle allergie alimentari nella prima infanzia: le raccomandazioni EAACI 2020
- 29 **Commento a cura di A. Sapuppo**
Differentiation of COVID-19 signs and symptoms from allergic rhinitis and common cold: an ARIA-EAACI-GA2LEN consensus
J. Hagemann, G.L. Onorato, M. Jutel, et al.

Editoriale

Marzia Duse, Giampaolo Ricci

Questo numero della rivista si apre con una importante innovazione: si è finalmente costituito il Board Scientifico Internazionale della rivista, composto da Colleghi – scienziati di valore – che hanno offerto la loro competenza non solo per ampliare la diffusione della rivista ma anche migliorarla offrendo una visione (e revisione) dei lavori pubblicati da una prospettiva sopranazionale. Questo è un passaggio importante per cercare di far crescere il valore degli articoli che verranno pubblicati, in linea con il progetto che il Direttivo ci ha indicato. È quindi una innovazione o una rivoluzione?

Forse non proprio, più che una rivoluzione è una costruzione o meglio è la gittata di una base – solida – su cui costruire il futuro di una rivista che merita davvero di essere a portata internazionale sia per il prestigio di noi tutti che per la soddisfazione di chi contribuisce con il proprio lavoro.

Ma non meno importanti sono i contenuti di questa edizione, a partire dalla FAD coordinata da Carlo Caffarelli. La FAD è imperniata su una tra le condizioni più spigolose che deve affrontare il pediatra allergologo: l'orticaria cronica. L'argomento viene sviluppato in una disanima a 360 gradi partendo dai dati epidemiologici e dai possibili meccanismi patogenetici per arrivare, attraverso un percorso diagnostico molto articolato, alla terapia più opportuna. E proprio in questo ambito gli autori affrontano i criteri permissivi e di opportunità per il ricorso ai farmaci biologici quando la terapia convenzionale fallisce. Si tratta di un articolo non solo di aggiornamento culturale, ma anche di grande impatto pratico, estremamente utile nel lavoro quotidiano del pediatra e nella gestione/comunicazione alla famiglia per evitare quei falsi allarmismi che spesso portano a diete incongrue e inutili.

Ugualmente di pregio l'articolo proposto dalla commissione vaccini coordinata da Viviana Moschese, un aggiornamento quanto mai opportuno e puntuale su "Il vaccino anti SARS-CoV-2 e il suo impatto nei vulnerabili". Tutti noi abbiamo ricevuto richieste di chiarimenti e di indicazioni da parte di genitori di bambini con problemi immunologici, dalle forme più gravi di immunodeficienza alle allergie più o meno

gravi e la lettura di questa revisione ci rassicura non solo sull'opportunità di vaccinare tutti i bambini – anche quelli con patologie/disattività del sistema immune – ma ci fornisce importanti informazioni documentate che possiamo argomentare per convincere i genitori più riottosi. Con loro e per loro dobbiamo ribadire con forza e convinzione che l'acquisizione dell'immunità favorisce un decorso più lieve dell'infezione anche quando sono in gioco varianti diverse, sottolineando poi che il bambino vaccinato ha molte meno possibilità rispetto a un bambino non vaccinato di trasmettere il virus con considerevole vantaggio per tutti i membri anziani della famiglia.

Sempre restando nell'ambito delle immunodeficienze, dobbiamo segnalare un articolo di nicchia, ma non per questo meno interessante, che valuta in modo analitico tutti i possibili "disordini linfoproliferativi come espressione di immunodeficit primitivi: dalla diagnosi alla terapia mirata". Questa interessante review è frutto del lavoro di giovani ricercatrici coordinate da Francesca Conti. Come sappiamo bene, l'elenco delle immunodeficienze si arricchisce continuamente di nuove entità e le terapie tendono a essere sempre più mirate e personalizzate: saper individuare i primi segni di una complicità relativamente frequente delle immunodeficienze primitive, come i disordini linfoproliferativi, o saper identificare e inquadrare una manifestazione linfoproliferativa ex novo nell'ambito delle immunodeficienze è ovviamente di estrema importanza sia per la gestione del decorso della malattia, sia per la scelta dell'approccio terapeutico migliore e più precoce possibile.

Un ultimo, ma ugualmente rilevante update, è quello proposto da Michele Miraglia del Giudice: "Update sugli antistaminici in pediatria: focus sulla rupatadina". Ormai da anni la ricerca farmacologica nell'ambito degli antistaminici è stagnante e non sono state proposte nuove molecole, pur trattandosi di una classe di farmaci di larghissimo impiego. Per questo la revisione della letteratura è piuttosto deludente e non presenta rilevanti novità.

Ne approfittano gli autori per puntualizzare le diverse indicazioni

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

accreditate degli antistaminici e focalizzano – opportunamente – la loro attenzione sulla rupatadina, disponibile da anni per l'adulto, ma estesa solo recentemente alle indicazioni pediatriche. La molecola è piuttosto interessante perché ha dimostrato di essere molto ben tollerata dal bambino, straordinariamente efficace nella terapia della rinite allergica e dell'orticaria. Inoltre, la rupatadina ha dimostrato di possedere effetti antinfiammatori in aggiunta alla potente azione anti-H1 e anti-PAF e questo è probabilmente responsabile della sua maggiore efficacia terapeutica.

Infine, l'eccellente lavoro originale proposto da Marianna Riccio che, insieme all'Unità di Allergologia Pediatrica della Sapienza, ha valutato le funzioni che può o potrebbe svolgere l'infermiere pediatrico nel caso della terapia desensibilizzante per os. L'articolo "La DOPA e l'infermiere pediatrico: una proposta di lavoro" cerca di delineare una possibile organizzazione e coordinamento gestionale per quei centri/ambulatori di allergologia pediatrica (pochi purtroppo) che effettuano la desensibilizzazione orale per alimenti (DOPA). Le liste di attesa per questa prestazione sono lunghissime, l'impegno professionale sia in termini di tempo che di responsabilità è enorme: a fronte di esiguo personale, difficoltà di trovare un coordinamento territorio/ospedale/domicilio del paziente e scarsissime risorse ... una

impresa davvero difficile che ancora non ha trovato delle definitive modalità organizzative. La proposta formulata è molto interessante e vedrebbe un forte coinvolgimento della figura dell'infermiere pediatrico (ma potrebbe essere estesa anche all'adulto) che funge da anello di collegamento tra centro ospedaliero, pediatra di famiglia e paziente/famiglia. Speriamo che questo articolo stimoli una riflessione collettiva e una discussione costruttiva: potremmo gettare le basi per proposte operative fattuali e per la realizzazione di unità operative a diramazione ospedaliera che si radicano sul territorio in una sempre più stretta e solidale collaborazione tra medico e paramedico.

L'edizione di questo numero della rivista coincide con il nostro Congresso Nazionale che quest'anno verrà ospitato a Napoli, finalmente in presenza. Non possiamo perdere questa importante occasione di aggiornamento per cui siamo certi di incontrarvi tutti a Napoli. Non dimentichiamo che sarà anche un appuntamento amministrativo di rilievo, per il rinnovo delle cariche elettive! Pur nel mare burrascoso di questi tempi di guerra e pandemia, pensiamo sia comunque un auspicio positivo avere la possibilità di incontrarsi di persona per scambiare opinioni, per formulare e condividere progetti ... non ultimo, per testimoniare la nostra vicinanza a chi ha sofferto in questi ultimi mesi.

Review

Update sugli antistaminici in pediatria: focus sulla rupatadina

Update on antihistamines in pediatric age: focus on rupatadine

Cristiana Indolfi, Giulio Dinardo, Angela Klain, Marcella Contieri, Fabio Decimo, Michele Miraglia del Giudice

Dipartimento della Donna del Bambino e di Chirurgia Generale e Specialistica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

RIASSUNTO

Nelle ultime due decadi un progressivo aumento delle malattie allergiche è stato osservato in età pediatrica. La rinite allergica colpisce circa 400 milioni di persone nel mondo di cui circa l'80% prima dei 20 anni. L'orticaria, in tutte le sue forme, ha una prevalenza stimata in circa il 4,4% in Germania, il 5,4% in Danimarca e tra 0,6 e 2,1/1.000 nei bambini (0-14 anni) in Italia. I farmaci antistaminici giocano un ruolo importante nel trattamento di queste patologie. La rupatadina è un antistaminico di seconda generazione che ha dimostrato proprietà farmacologiche e farmacocinetiche particolarmente adatte all'età pediatrica. Una meta-analisi condotta su 2.500 pazienti ha evidenziato la notevole efficacia della rupatadina nelle rino-congiuntiviti allergiche sia in adulti che in bambini. Uno studio multicentrico di fase 3 condotto su bambini di età compresa tra 2-11 anni affetti da orticaria spontanea cronica (CSU) ha dimostrato l'efficacia della rupatadina nel ridurre i pomfi, il prurito e nel migliorare la qualità di vita dei pazienti.

PAROLE CHIAVE: rupatadina, antistaminici, rinite, orticaria, allergia, bambini

CORRISPONDENZA

Michele Miraglia Del Giudice

michele.miraglia@alice.it

Conflitto di interessi: gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Come citare questo articolo: Indolfi C, Dinardo G, Klain A, et al. Update sugli antistaminici in pediatria: focus sulla rupatadina. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2022;36(01):3-8. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2022-1>

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

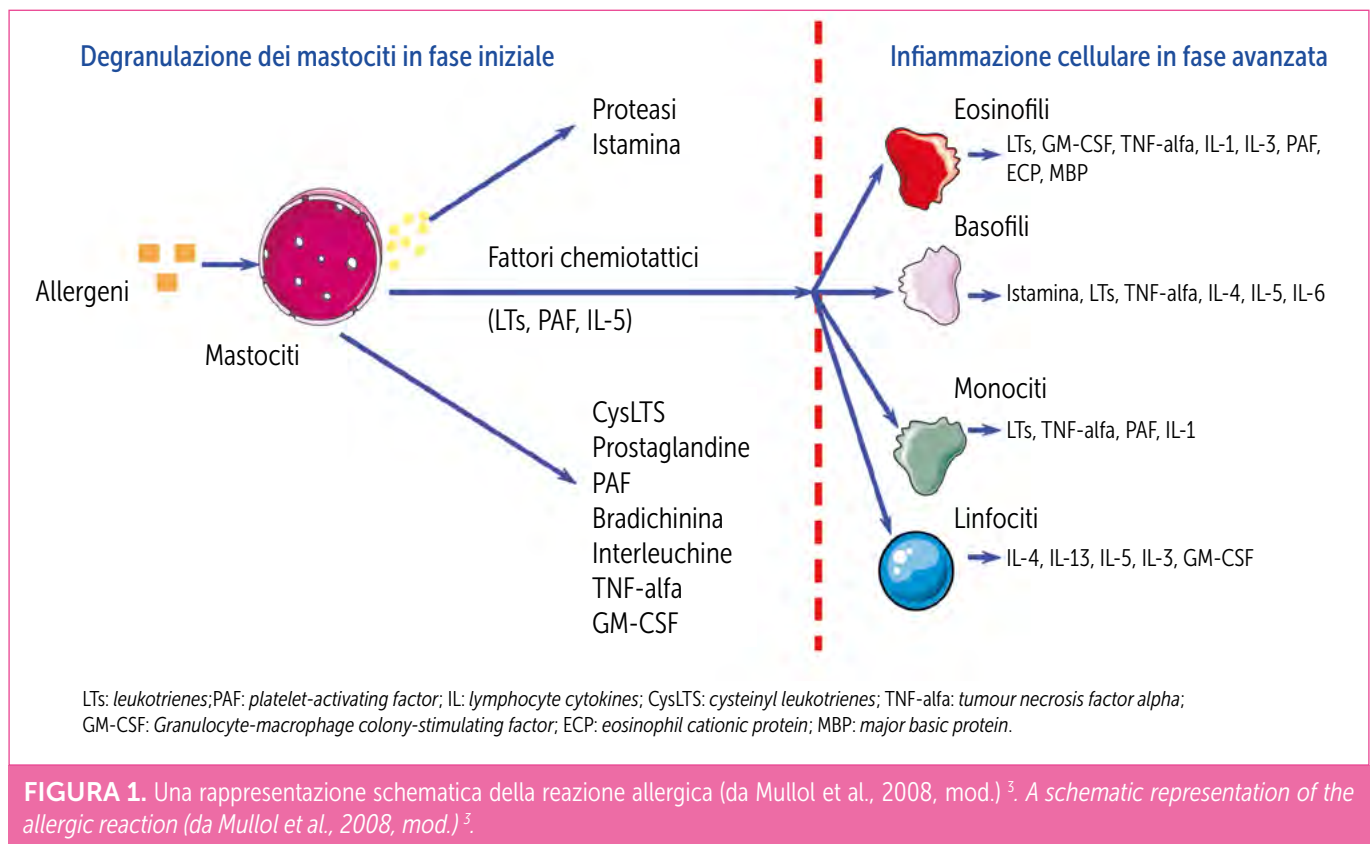
SUMMARY

In the last few decades a progressive increase in allergic diseases has been observed in pediatric age. Allergic rhinitis affect about 400 million people worldwide and 80% of these have symptoms before the age of 20. The prevalence of Urticaria is 4.4% in Germany, 5.4% in Denmark and between 0.6 and 2.1 / 1000 in children (0-14 years) in Italy, in all its forms. Antihistamines plays an important role in the treatment of these diseases. Rupatadine is an antiallergic agent of second generation with a great efficacy in children related to pharmacological and pharmacokinetics properties. A meta-analysis involving more than 2,500 patients showed a great efficacy of rupatadine in allergic rhino-conjunctivitis treatment in adults and children. A phase III study is the first to provide clinical evidence of rupatadine efficacy in children aged 2-11 years affected by Chronic Spontaneous Urticaria (CSU).

KEY WORDS: rupatadine, antihistamines, rhinitis, urticaria, allergy, children

INTRODUZIONE

Nelle ultime due decadi un progressivo incremento nell'incidenza di malattie allergiche è stato osservato in età pediatrica, soprattutto nelle aree particolarmente industrializzate. Diversi fattori possono essere considerati alla base di tale incremento, tra questi un ruolo determinante



è probabilmente svolto dall'aumento di esposizione a inquinanti e allergeni¹.

La reazione allergica è classicamente suddivisibile in due fasi. La fase iniziale della reazione allergica che si verifica in genere entro pochi minuti o addirittura secondi dall'esposizione all'allergene ed è anche comunemente indicata come reazione allergica immediata o reazione allergica di tipo I. Si verifica quando il bambino è nuovamente esposto a un allergene dal quale era stato precedentemente sensibilizzato. Entro pochi minuti dalla re-esposizione all'allergene si ha il legame dell'antigene con gli anticorpi IgE presenti sui mastociti e sui basofili con successiva degranolazione e rilascio di mediatori preformati (istamina, proteasi). Vengono anche rilasciati altri mediatori preformati quali bradichinine, fattori chemiotattici, cisteinil-leucotrieni, citochine (interleuchina 4, 5 e 6), GM-CSF (fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi), fattore attivante le piastrine (PAF), prostaglandine D2 e TNF (fattore di necrosi tumorale) alfa. Nella rinite allergica questi mediatori determinano prurito nasale, rinorrea e starnutazione.

La fase tardiva della reazione allergica si sviluppa in genere in 8-12 ore ed è caratterizzata dal rilascio dei mediatori menzionati, in particolare istamina, PAF (fattore attivante le piastrine), TNF, leucotriene C4 (LTC₄) e prostaglandina D2 (PGD₂) che stimolano l'espressione delle molecole di adesione sulle cellule endoteliali con conseguente migrazione

nei tessuti di cellule infiammatorie (basofili, CD4-T linfociti, eosinofili e monociti). Tale afflusso cellulare alimenta il processo infiammatorio e contribuisce all'ulteriore rilascio di mediatori infiammatori, edema locale e danno tissutale. Nelle riniti allergiche, l'infiammazione eosinofila determina la conseguente congestione e ostruzione nasale³. (Fig. 1) In particolare, il PAF è un mediatore lipidico prodotto dalla maggior parte delle cellule infiammatorie dopo attivazione immunologica ed è direttamente coinvolto in reazioni infiammatorie e allergiche. Sebbene gli antagonisti H1 siano generalmente inattivi nel bloccare l'effetto del PAF, la rupatadina ha mostrato una doppia attività, anti-H1 e anti-PAF, che può essere rilevante nel trattare l'infiammazione delle vie aeree superiori mediate da PAF⁴.

LA RINITE ALLERGICA

La rinite allergica (AR) è poco frequente nei primi 2 anni di vita. Infatti sono generalmente necessarie almeno due stagioni di esposizione agli allergeni ambientali prima che la rinite allergica si manifesti. È stato dimostrato che la percentuale di nuovi casi di rinite allergica stagionale si incrementa tra i 3 e i 12 anni, con una percentuale costante di circa il 2% per anno^{5,6}. Una storia familiare positiva (padre o madre con rinite allergica) rappresenta il miglior predittore di AR nel paziente⁷. Una valutazione sistematica del processo di sensibilizzazione in

bambini affetti da allergie al polline, attraverso un'analisi di campioni di sangue sequenziali per anticorpi IgE specifici verso le graminacee e il polline di betulla, ha dimostrato che la sensibilizzazione allergica precede di diversi anni l'inizio dei sintomi. Una volta che la sensibilizzazione al polline si è stabilita, la probabilità che nei successivi 3 anni si diventi sintomatici è molto elevata (odds ratio 13,6). Pertanto l'individuazione di una sensibilizzazione allergica preclinica può predire l'inizio della fase sintomatica⁸.

La RA si stima che colpisca circa 400 milioni di persone nel mondo. Di essi circa l'80% presentano sintomi prima dei 20 anni con una maggiore frequenza nei maschi rispetto alle femmine⁹. Già nel 2006 il progetto ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) aveva riportato una prevalenza di AR con interessamento anche oculare (rino-congiuntiviti) in circa il 6-10% di bambini all'età di 6-7 anni in Europa e in circa il 7-16% della stessa età in America latina⁹. I farmaci antistaminici giocano un ruolo importante nel trattamento delle rino-congiuntiviti allergiche poiché questa malattia rappresenta l'espressione di una reazione infiammatoria locale di una malattia sistemica^{10,11}. In rapporto a tale considerazione l'uso di molecole con un'efficace attività antistaminica accompagnata da una più completa azione antinfiammatoria è sicuramente auspicabile nell'ottica non solo di risolvere le manifestazioni cliniche, ma anche agire sul substrato infiammatorio che sostiene la persistenza e la progressione della malattia¹². Il trattamento dei bambini con rino-congiuntivite allergica include antistaminici-H1 e corticosteroidi endonasali. Gli antistaminici di prima generazione, a causa della loro elevata liposolubilità, attraversano la barriera ematoencefalica e sono associati a sedazione, rallentamento psico-motorio e riduzione della performance scolastica. Pertanto attualmente gli antistaminici H1 di seconda generazione sono considerati il trattamento di prima scelta nei bambini affetti da rino-congiuntiviti allergiche lievi o moderate stagionali o perenni.

L'ORTICARIA

L'orticaria è caratterizzata dalla comparsa improvvisa di pomfi, associati a prurito e a volte a bruciore. Nel 40% dei casi si accompagna a angioedema. I pomfi possono essere localizzati o generalizzati e scompaiono entro le 24 ore senza reliquati. Si definisce orticaria acuta se le lesioni scompaiono entro le 6 settimane, cronica se persiste oltre le 6 settimane. L'orticaria è considerata un gruppo eterogeneo di condizioni e ancora oggi non vi sono specifiche linee guida pediatriche per il trattamento. Le raccomandazioni riguardanti la classificazione, la diagnosi e il trattamento sono estrapolate da quelle dell'adulto. Anche i dati epidemiologici riguardanti l'orticaria in età pediatrica sono scarsi. L'incidenza di tutte le forme di orticaria è stata stimata in circa il 4,4% in Germania e in 5,4% in Danimarca¹³. In Italia l'orticaria acuta presenta una prevalenza superiore al 10%. Per quanto riguarda l'orticaria cronica uno studio italiano ha dimostrato una incidenza annuale, in bambini di età compresa tra 0 e 14 anni, che va dallo 0,6 al 2,1/1.000 bambini¹⁴. I concetti chiave nel trattamento dell'orticaria in età pediatrica riguardano l'eliminazione di possibili fattori scatenanti, anche se nel 30-70% dei casi la causa resta ignota, e l'uso di antista-

minici anti-H1 di seconda generazione. Gli antistaminici anti-H1 sono degli agonisti inversi, spostano l'equilibrio del recettore dalla forma attiva a quella inattiva, antagonizzando gli effetti dell'istamina e riducendo così la sintesi di citochine pro-infiammatorie, molecole di adesione cellulare e fattori chemiotattici con conseguente riduzione della sintomatologia clinica. L'utilizzo degli antistaminici di seconda generazione costituisce la sola opzione terapeutica prevista dalle attuali linee guida. Talvolta è necessario un trattamento individualizzato in rapporto alla marcata variabilità della malattia. Infatti è previsto, nel caso di persistenza di sintomatologia clinica dopo 2-4 settimane di trattamento, un aumento del dosaggio degli antistaminici di seconda generazione fino a 4 volte la dose standard consigliata¹⁵.

FOCUS SULLA RUPATADINA

La rupatadina è un antistaminico di seconda generazione. Strutturalmente è costituito da 2 gruppi chimici: un gruppo *piperidinilico* responsabile dell'attività antistaminica e un gruppo *lutidinilico* responsabile dell'attività anti-PAF (Fig. 2). L'istamina e il PAF sono infatti due importanti mediatori nella cascata allergica con un'attività pro-infiammatoria sinergica e cross-reagente¹⁶. Il PAF incrementa la permeabilità vascolare contribuendo all'insorgere della rinorrea e della congestione nasale. Inoltre esercita una marcata attività chemiotattica promuovendo la fase tardiva della risposta allergica con un incremento dell'attività degli eosinofili. Per queste proprietà la rupatadina è stata utilizzata con successo nel trattamento a breve e a lungo termine delle allergie respiratorie e dell'orticaria^{17,18}. Uno studio in vitro ha dimostrato una maggiore efficacia della rupatadina rispetto ad altri antistaminici di seconda generazione nel legarsi ai recettori H1, con una potenza di circa 7 volte superiore alla levocetirizina e di circa 29 volte rispetto alla fexofenadina³. Un altro studio ha dimostrato come la rupatadina si lega preferenzialmente agli H1 recettori periferici (polmone) rispetto a quelli del sistema nervoso centrale

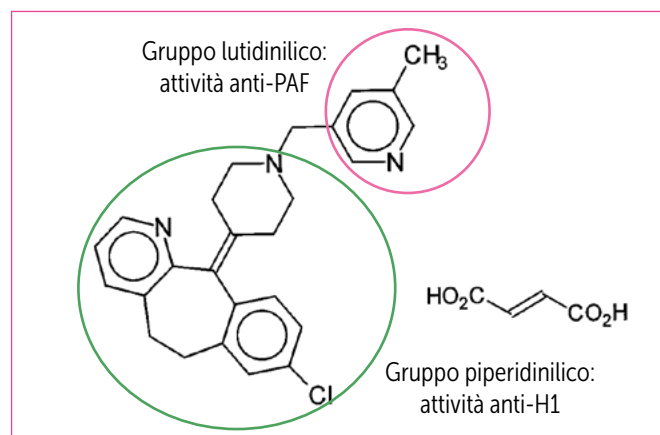


FIGURA 2. Struttura chimica della rupatadina fumarato. *Chemical structure of rupatadine fumarate.*

(cervelletto). Nello specifico lo studio ha dimostrato che la rupatadina si lega al 70% dei recettori H1 del polmone e a meno del 10% dei recettori dell'SNC¹⁹. Anche studi in vivo su modelli animali hanno dimostrato una maggiore efficacia della rupatadina rispetto alla loratadina nell'inibizione del broncospasmo²⁰. Studi su volontari sani hanno evidenziato il 70-90% di inibizione del pomfo cutaneo dopo singola e multiple dosi di rupatadina confermando rapidità e persistenza dell'azione del farmaco^{21,22}.

L'attività anti-PAF è stata dimostrata in un test funzionale in vitro in cui la rupatadina avrebbe mostrato una potenza di 160 volte superiore alla loratadina e di circa 500 volte superiore al ketotifene nell'inibire l'aggregazione piastrinica PAF-indotta^{3,20}. L'attività anti PAF è stata anche dimostrata in studi in vivo in diversi modelli sperimentali animali con una maggiore inibizione del broncospasmo rispetto alla loratadina²⁰. Un recente studio, condotto su volontari sani, ha dimostrato l'efficacia di una singola dose di rupatadina da 40 mg nell'inibire le reazioni cutanee istamina e PAF indotte e anche l'aggregazione piastrinica²³.

Inoltre, la rupatadina esercita una marcata attività antinfiammatoria e antiallergica dimostrata attraverso una inibizione della degranolazione delle mast-cellule, della chemiotassi dei neutrofili e degli eosinofili, della produzione di citochine e delle molecole di adesione (CD11b e CD18) e del TNF- α ³.

La rupatadina in età pediatrica

Dati specifici di farmacocinetica sulla rupatadina nella sua formulazione orale (1 mg/ml) nei bambini sono emersi da due differenti studi effettuati rispettivamente in bambini di 2-5 anni e 6-11 anni affetti da rinite allergica²⁴. I risultati di questi 2 studi hanno permesso di formulare un modello farmacocinetico con lo scopo di caratterizzare il profilo farmacocinetico nella fascia di età 2-11 e la variabilità interindividuale del farmaco. Non solo ma il modello ottenuto ha anche permesso di stilare una tabella in rapporto ai diversi parametri farmacocinetici per ciascuna fascia di età (2-5 e 6-11 anni). Tali studi hanno dimostrato che la farmacocinetica della rupatadina dipende dal peso corporeo. Una dose di 2,5 mg dovrebbe essere utilizzata nei bambini con peso corporeo compreso tra 10 e 25 kg, mentre una dose di 5 mg può essere usata per bambini con peso maggiore di 25 kg.

Efficacia clinica della rupatadina nei bambini con rinite allergica

Una meta-analisi condotta su 2.500 pazienti ha consolidato l'evidenza clinica dell'efficacia della rupatadina nelle rino-congiuntiviti allergiche sia in adulti che in bambini (livello di evidenza la, raccomandazione A)²⁵. Uno studio osservazionale ha anche permesso nei bambini l'approvazione della nuova formulazione orale (1 mg/ml)²⁶. Uno studio pediatrico condotto nel 2009 su bambini di età compresa tra 6 e 11 anni con rinite allergica ha dimostrato una significativa efficacia della rupatadina somministrata in soluzione orale sulla sintomatologia clinica dopo 4 settimane di trattamento. Globalmente l'uso della rupatadina aveva determinato rispetto ai valori basali una riduzione

del 67% dello score totale T5SS (congestione, starnutazione, rinorrea e prurito nasale; prurito bocca, gola e orecchie; prurito edema e occhi arrossati) ($p = 0,041$) e del 63% dello score sintomatologico nasale T4SS (*total nasal symptoms score*) ($p = 0,02$)²⁴ (Fig. 3).

Un altro studio pediatrico condotto su bambini di età 2-5 anni con valutazione della media dei valori di T5SS avrebbe dimostrato una riduzione dello score di T5SS sia dopo 14 che 28 giorni di trattamento con rupatadina rispetto ai valori basali²⁴.

Uno studio di fase 3, multicentrico, randomizzato in doppio cieco vs placebo ha valutato l'efficacia della rupatadina in soluzione orale (1 mg/ml) in bambini con rinite allergica persistente. Lo studio ha dimostrato, su 360 pazienti di età compresa tra 6 e 11 anni, (180 rupatadina e 180 placebo) una significativa differenza rispetto al placebo con una riduzione di T4SS a 4 ($p = 0,018$) e 6 ($p = 0,048$) settimane. Inoltre la rupatadina ha anche mostrato un miglioramento statisticamente significativo della qualità di vita rispetto al placebo²⁷.

Efficacia clinica della rupatadina nei bambini con orticaria

Uno studio multicentrico di fase 3 condotto su bambini di età compresa tra 2-11 anni affetti da orticaria spontanea cronica (CSU) e articolato su 3 gruppi terapeutici (rupatadina vs desloratadina vs placebo) ha dimostrato, a 6 settimane di trattamento, la maggiore efficacia della rupatadina nel ridurre i pomfi, il prurito e nel migliorare la qualità di vita dei pazienti. Una sub-analisi addizionale condotta in due sottogruppi della popolazione in studio ha confermato l'efficacia del diverso dosaggio di rupatadina in rapporto al peso: bambini di peso < 25 kg venivano trattati con 2,5 mg (2,5 ml) di soluzione orale una volta al giorno mentre bambini di peso > 25 kg assumevano 5 mg (5 ml) sempre una volta al giorno²⁸.

Profilo terapeutico della rupatadina

La rupatadina in soluzione orale è indicata pertanto per il trattamento sintomatico della rinite allergica (inclusa la rinite allergica persistente) e nell'orticaria in bambini di età compresa tra 2 e 11 anni. La posologia varia in rapporto al peso: 2,5 mg (= 2,5 ml) una volta al giorno senza relazione con i pasti nei bambini con peso tra 10 e 25 kg e 5 mg (= 5 ml) se il peso > 25 kg.

Sperimentazioni cliniche con rupatadina in soluzione orale hanno incluso 626 pazienti rilevando un'incidenza di eventi avversi veramente bassa. Ad esempio, l'incidenza di sonnolenza, effetto collaterale molto importante sulla performance scolastica dei bambini, è risultata essere appena dell'1,3%. Tale risultato è in linea con la bassa incidenza di sedazione riportata per gli antistaminici di seconda generazione utilizzati in popolazioni pediatriche^{24,29}. Un altro recente studio ha valutato la sicurezza della rupatadina 1 mg/ml soluzione orale e il miglioramento dei sintomi di AR in bambini molto piccoli, di età compresa tra 2 e 5 anni³⁰. Infine, in uno studio clinico multicentrico prospettico di fase 4, condotto su 360 bambini spagnoli con AR trattati con rupatadina, su una coorte di 707 pazienti, sono stati valutati lo score di sintomi nasali (TNSS), la severità della sintomatologia e la

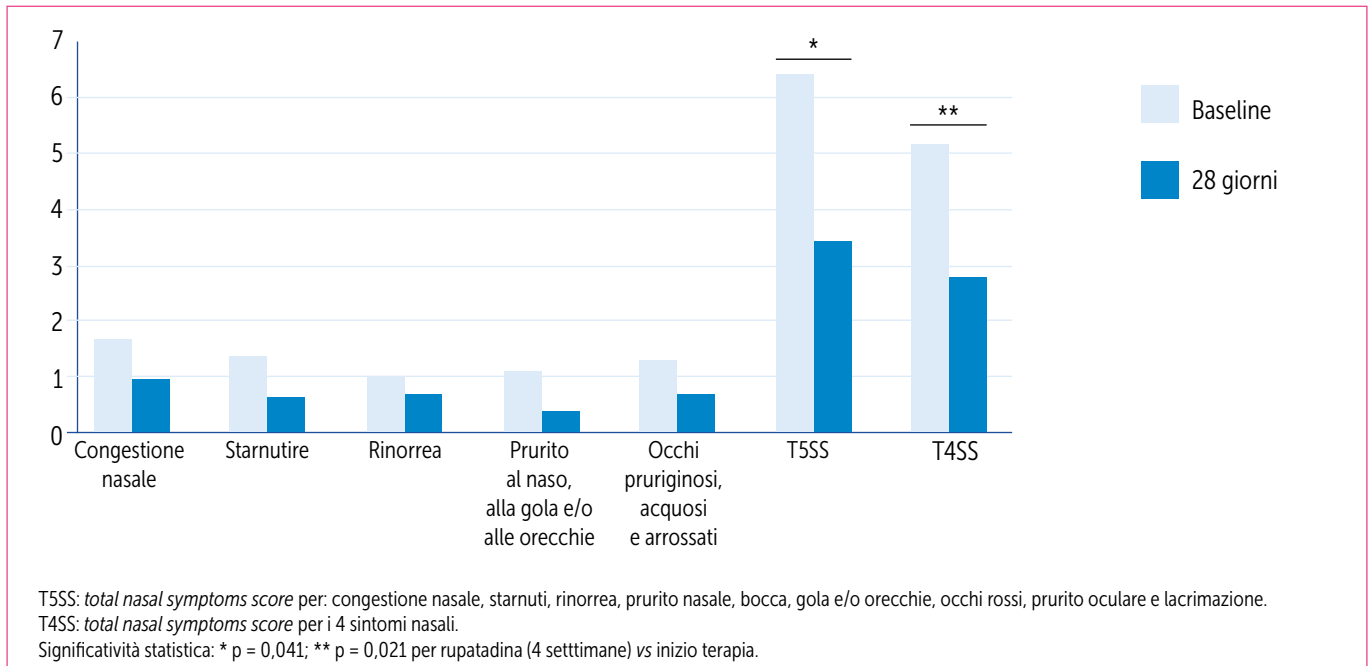


FIGURA 3. Rupatadina soluzione orale pediatrica 1 mg/mL riduce in maniera significativa i sintomi clinici della RA nei bambini. *Rupatadine pediatric oral solution 1 mg/mL significantly reduces the clinical symptoms of RA in children.*

qualità di vita. I risultati hanno dimostrato un significativo miglioramento del TNSS ($p < 0,001$ per ciascun sintomo), una riduzione in severità (lieve 60,6%, moderata 35,8% e severa 3,6% $p < 0,0001$) e una migliore qualità di vita ($p < 0,001$) dopo 4 settimane di trattamento ³¹.

CONCLUSIONI

In conclusione, l'evoluzione dei farmaci antistaminici ha portato allo sviluppo di prodotti efficaci e più sicuri per il trattamento della rinite allergica e dell'orticaria in età pediatrica con un impatto significativo sulla qualità di vita del bambino e della famiglia. La rupatadina è uno dei prodotti introdotti più di recente in questa classe e ha dimostrato di essere un trattamento efficace e generalmente ben tollerato per la rinite allergica e l'orticaria del bambino. Oltre alla potente azione anti-H1 e anti-PAF ha dimostrato inoltre di possedere effetti antinfiammatori che le consentono probabilmente una maggiore efficacia terapeutica.

Bibliografia

- Yang L, Fu J, Zhou Y. Research progress in atopic march. *Front Immunol* 2020;11:1907. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01907>
- Bousquet J, Khaitaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2) LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63(Suppl 86):8-160. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2007.01620.x>
- Mullot J, Bousquet J, Bachert C, et al. Rupatadine in allergic rhinitis and chronic urticaria. *Allergy* 2008;63(Suppl 87):5-28. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01640.x>
- Munoz-Cano R, Valero A, Izquierdo I, et al. Evaluation of nasal symptoms induced by platelet activating factor, after nasal challenge in both healthy and allergic rhinitis subjects pretreated with rupatadine, levocetirizine or placebo in a cross-over study design. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:43. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-9-43>
- Gough H, Grabenhenrich LB, Reich A, et al. Allergic multimorbidity of asthma rhinitis and eczema over 20 years in the Germany birth cohort MAS. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:431-437. <https://doi.org/10.1111/pai.12410>
- Grabenhenrich LB, Keil T, Reich A, et al. Prediction and prevention of allergic rhinitis: a birth cohort study of 20 years. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:932-940. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.03.040>
- Hatzler L, Panetta V, Illi S, et al. Parental hay fever reinforces IgE to pollen as pre-clinical biomarker of hay fever in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:366-373. <https://doi.org/10.1111/pai.12248>
- Hatzler L, Panetta V, Lau S, et al. Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to Phleum pratense in children with hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:894-901.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.05.053>
- 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;368:733-743. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69283-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69283-0)
- Feng CH, Miller MD, Simon RA. The united allergic airway: connections between allergic rhinitis, asthma and chronic sinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:187-190. <https://doi.org/10.2500/ajra.2012.26.3762>

- 11 Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1 antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1139-1150.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.09.005>
- 12 Baroody FM, Naclerio RM. Antiallergic effects of H1-receptor antagonists. *Allergy* 2000;55(Suppl 64):17-27. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2000.00803.x>
- 13 Kjaer HF, Eller E, Host A, et al. The prevalence of allergic diseases in an unselected group of 6- year old children. The DARC birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:737-745. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2008.00733.x>
- 14 Caffarelli C, Paravati F, Hachem El M, et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr* 2019;45:101. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0695-x>
- 15 Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2018;73:1393-1414. <https://doi.org/10.1111/all.13397>
- 16 Akagi M, Kanoh R, Fukuishi N, et al. Contribution of platelet activating factor (PAF) in histamine-induced model of nasal allergy in rats. *Arerugi* 1995;44:114-121.
- 17 Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, et al. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ* 1999;318:593-596. <https://doi.org/10.1136/bmj.318.7183.593>
- 18 Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol* 2002;31:150-153. <https://doi.org/10.1093/ije/31.1.150>
- 19 Barrón S, Ramis I, Garcia Rafanel J, et al. Inhibitory activity of rupatadine on pro-inflammatory cytokine production, relationship with binding affinity. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2005;27(Suppl 2):161-162.
- 20 Merlos M, Giral M, Balsa D, et al. Rupatadine, a new potent, orally active dual antagonist of histamine and platelet-activating factor (PAF). *J Pharmacol Exp Ther* 1997;280:114-121.
- 21 Barbanoj MJ, Garcia Gea C, Morie A, et al. Central and peripheral evaluation of rupatadine, a new antihistamine/platelet-activating factor antagonist, at different doses in healthy volunteers. *Neuropsychobiology* 2004;50:311-321. <https://doi.org/10.1159/000080959>
- 22 Izquierdo I, Merlos M, Garcia Rafanel J. Rupatadine: a new selective histamine H1 receptor and platelet-activating factor antagonist (PAF). A review of pharmacological profile and clinical management of allergic rhinitis. *Drug Today (Barc)* 2003;39:451-468. <https://doi.org/10.1358/dot.2003.39.6.799450>
- 23 Church MK. Efficacy and tolerability of rupatadine at four times the recommended dose against histamine and platelet-activating factor-induced flare responses and ex vivo platelet aggregation in healthy males. *Br J Dermatol* 2010;163:1330-1332. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10029.x>
- 24 Izquierdo I, Cranswick N, Mc Creanor J, et al. Rupatadine in children aged 6-11 years with allergic rhinitis: a proof of concept evaluation by a 4 weeks treatment follow-up study. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20(Suppl 20):2.
- 25 Compalati E, Canonica GW. Efficacy and safety of rupatadine for allergic rhino-conjunctivitis: a systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled studies with meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2013;29:1539-51. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.822855>
- 26 Scadding GK, Smith PK, Blaiss M, et al. Allergic rhinitis in childhood and the new EUFOREA algorithm. *Front Allergy* 2021;2:1-12. <https://doi.org/10.3389/falgy.2021.706589>
- 27 Potter P, Maspero J, Vermuelen J, et al. Rupatadine oral solution in children with persistent allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:144-150. <https://doi.org/10.1111/pai.12036>
- 28 Potter P, Mitha E, Barkai L, et al. Rupatadine is effective and safe in the treatment of chronic spontaneous urticaria (CSU) in pediatric patients (2-11 years old). *Clin Transl Allergy* 2014;4(Suppl 1):O10. <https://doi.org/10.1186/2045-7022-4-S1-O10>
- 29 de Benedictis FM, de Benedictis D, Canonica GW. New oral H1 antihistamines in children: facts and unmet needs. *Allergy* 2008;63:1395-1404. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01771.x>
- 30 Santamaria E, Izquierdo I, Valle M, et al. Rupatadine oral solution for 2-5-year-old children with allergic rhinitis: a safety, open-label, prospective study. *J Asthma Allergy* 2018;11:225-231. <https://doi.org/10.2147/JAA.S164632>
- 31 Valero A, Izquierdo I, Giral J, et al. Rupatadine improves nasal symptoms, quality of life (ESPRINT-15) and severity in a subanalysis of a cohort of spanish allergic rhinitis patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:229-235.

Review

I disordini linfoproliferativi come espressione di immunodeficit primitivi: dalla diagnosi alla terapia mirata

Lymphoproliferative disorders as presenting feature or expression of inborn errors of immunity: from the diagnosis to target therapy

Beatrice Rivalta^{1,2}, Mattia Moratti³, Francesca Conti⁴

¹ Dipartimento Pediatrico Universitario (DPUO), Immunoinfettivologia, Unità di ricerca sulle Immunodeficienze Primitive, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia; ² Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma "Tor Vergata", Roma; ³ Specialty School of Pediatrics, University of Bologna; ⁴ Pediatric Unit, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

CORRISPONDENZA

Francesca Conti

francescac.ageop@aosp.bo.it

Conflitto di interessi: Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Come citare questo articolo: Rivalta B, Moratti M, Conti F. I disordini linfoproliferativi come espressione di immunodeficit primitivi: dalla diagnosi alla terapia mirata. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;36(01):9-16. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2022-2>

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

RIASSUNTO

Oramai nota è l'associazione tra immunodeficienze primitive (IDP) e manifestazioni di immunodisregolazione quali linfoproliferazione e autoimmunità. Queste sono espressione di un'alterazione dei meccanismi di omeostasi e dei check-point che regolano il ciclo cellulare delle cellule linfoidee. La linfoproliferazione impatta in modo negativo sulla qualità di vita dei pazienti, rendendo spesso necessarie numerose biopsie e interventi chirurgici e trattamenti prolungati con steroidi o immunosoppressori. Nondimeno, elevato è il rischio di evoluzione verso forme neoplastiche. Questi quadri sono spesso di difficile interpretazione sia per il clinico che per l'anatomopatologo. Il quadro istologico può mostrare alterazioni difficilmente ascrivibili a categorie specifiche di malattia in cui l'architettura del linfonodo risulta alterata dalla sottostante IDP. In alcuni casi le nuove tecniche di biologia molecolare (*next generation sequencing*) mediante analisi dell'esoma o dell'intero genoma, permettono di identificare l'immunodeficienza sottostante. Per alcune IDP associate a linfoproliferazione sono disponibili farmaci specifici efficaci nel ridurre i sintomi, migliorare la qualità di vita e probabilmente ridurre il rischio di complicanze e degenerazione maligna. Si consideri, ad esempio, il caso della rapamicina per il trattamento della sindrome da fosfoinositide 3-chinasi attivata (APDS) e dell'abatacept nel trattamento del deficit della proteina 4 associata ai linfociti T citotossici (CTLA4).

PAROLE CHIAVE: linfoproliferazione, immunodeficienza primitiva, immunodisregolazione, terapia mirata

ABSTRACT

Nowadays is known the association between Inborn errors of immunity (IEI) and immune dysregulation manifestations, as lymphoproliferation (LPDs) and autoimmunity, resulting from the impairment of homeostatic mechanisms and cellular check-points which regulate lymphoid cell cycle.

Lymphoproliferation negatively impacts patients' quality of life, requiring multiple surgery interventions and biopsy, chronic steroidal or immunosuppressive treatments and may lead to malignant degenerations. Frequently these lesions are tricky to define, may show characteristics of malignancy and it is hard to identify the underlying IEI. In some patients next generation sequencing techniques [target-next generation sequencing (NGS), whole exome sequencing (WES) or whole genome sequencing (WGS)] have allowed to diagnose the underlying disorder. For some diagnosed IEI with LPDs [i.e. Activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome (APDS) or Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; (CTLA4)], specific target therapies are now available to reduce symptoms, improve quality of life, and hopefully prevent the risk of degeneration.

KEY WORDS: lymphoproliferation, inborn errors of immunity, primary immunodeficiency, immune dysregulation, target therapy

INTRODUZIONE

Le immunodeficienze primitive (IDP) sono disordini congeniti che si esprimono con un ampio spettro di manifestazioni cliniche, di cui la suscettibilità alle infezioni è stata originariamente considerata la principale. Negli ultimi anni si è evidenziato come l'alterazione dei meccanismi di omeostasi e *check-point* delle cellule del sistema immunitario possa essere responsabile contemporaneamente, sia dell'incapacità di controllare le infezioni, sia dell'insorgenza di fenomeni di immunodisregolazione. Questa si manifesta con autoimmunità (citopenie, malattie infiammatorie intestinali, artriti ecc.) e linfoproliferazione che possono rappresentare il quadro principale o d'esordio¹⁻⁴. In queste condizioni il mancato controllo delle infezioni, in particolare quelle virali croniche come EBV (virus Epstein-Barr) o CMV (citomegalovirus), possono rappresentare un *trigger* e sostenere l'immunodisregolazione. Questi disordini necessitano di terapie protratte con immunosoppressori (steroidi, micofenolato, rapamicina ecc.), a cui sono spesso refrattari, impattando sulla qualità di vita dei pazienti. Studi di popolazione hanno evidenziato come tra i pazienti con IDP quelli con manifestazioni di immunodisregolazione presentino una sopravvivenza inferiore⁵. Le IDP, in particolare quelle che si esprimono con immunodisregolazione, sono associate a un aumentato rischio di neoplasia, soprattutto linfomi. Anche per questa ragione la linfoproliferazione cronica rende necessarie numerose biopsie per escludere la degenerazione maligna. L'anatomopatologo può trovarsi frequentemente di fronte a quadri di linfoproliferazione monomorfa con architettura sovvertita che può essere di difficile interpretazione, sebbene la presenza di caratteristiche peculiari sia spesso suggestiva di una IDP sottostante. Alla base dello sviluppo della linfoproliferazione sono presenti difetti intrinseci di sviluppo dei linfociti o dei meccanismi/molecole necessari per la loro (interazione) *collaborazione*. L'introduzione di nuove tecniche di sequenziamento genico [*target-next generation sequencing* (NGS), *whole exome sequencing* (WES), *whole genome sequencing* (WGS)] ha permesso di identificare nuovi geni e meccanismi patogenetici responsabili di queste forme. Queste tecniche di biologia molecolare sono di supporto alla clinica nella fase diagnostica e permettono di identificare bersagli terapeutici⁶. La recente introduzione di terapie specifiche per alcune immunodeficienze capaci di regolare e agire sul meccanismo patogenetico sottostante, rende fondamentale riconoscere questi disordini; si consideri ad esempio la rapamicina o gli inibitori specifici della PI3K δ per il trattamento della sindrome da fosfoinositide 3-chinasi attivata (APDS)

e abatacept nel trattamento del deficit della proteina 4 associata ai linfociti T citotossici (CTLA4). Queste terapie, gravate da minori effetti collaterali rispetto agli immunosoppressori tradizionali, quali gli steroidi, si sono dimostrate efficaci nel controllare i sintomi e potrebbero rivelarsi capaci di ridurre il rischio di degenerazione maligna⁷. Nelle forme di immunodeficienza combinata dove l'indicazione al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (TCSE) è spesso legato alla clinica oltre che al fenotipo immunologico, si è evidenziato come un'indicazione trapiantologica precoce, prima dello sviluppo delle complicanze, sia fondamentale per garantire un buon *outcome*, in particolare nei casi in cui sia disponibile un donatore compatibile⁸.

È quindi fondamentale la collaborazione tra immunologo, patologo ed ematologo al fine di porre una corretta diagnosi e assicurare la gestione clinica e terapeutica migliore. Conoscere le caratteristiche istologiche delle differenti forme di IDP (Tab. I) può essere utile sia per orientarsi di fronte a quadri noti di IDP, sia a indirizzare il sospetto diagnostico nei pazienti con linfoproliferazione atipica o persistente, suggestiva di IDP, in cui ancora non è stata posta una diagnosi specifica⁹.

RAG: SINDROME DI OMENN E CID

La mutazione dei geni *RAG1/2* è responsabile di quadri clinici assai variabili, che vanno da forme di immunodeficienza severa combinata (SCID), quali *leaky/atypical* SCID e sindrome di Omenn, a forme più lievi, quali CID (immunodeficienze combinate) e deficit anticorpali isolati.

La sindrome di Omenn è una SCID caratterizzata dalla proliferazione di cloni autoreattivi e dalla presenza di immunodisregolazione che si esprime con importante dermatite (eritrodermia), alopecia, diarrea cronica, epatosplenomegalia e linfoproliferazione in associazione a infezioni gravi o sostenute da germi particolari. Nelle forme di CID determinate da mutazioni ipomorfe (che mantengono un'attività residua del gene) il quadro clinico è più lieve e l'esordio dei sintomi è più tardivo (nei primi anni di vita)¹⁰⁻¹². L'analisi istologica dei linfonodi dei pazienti affetti da sindrome di Omenn mostra un'assenza di follicoli con espansione della paracorticale, un'infiltrazione di eosinofili, cellule dendritiche e linfociti T attivati insieme a una riduzione di linfociti B e plasmacellule¹³⁻¹⁵. Per i casi di SCID e sindrome di Omenn la terapia d'elezione è il TCSE.

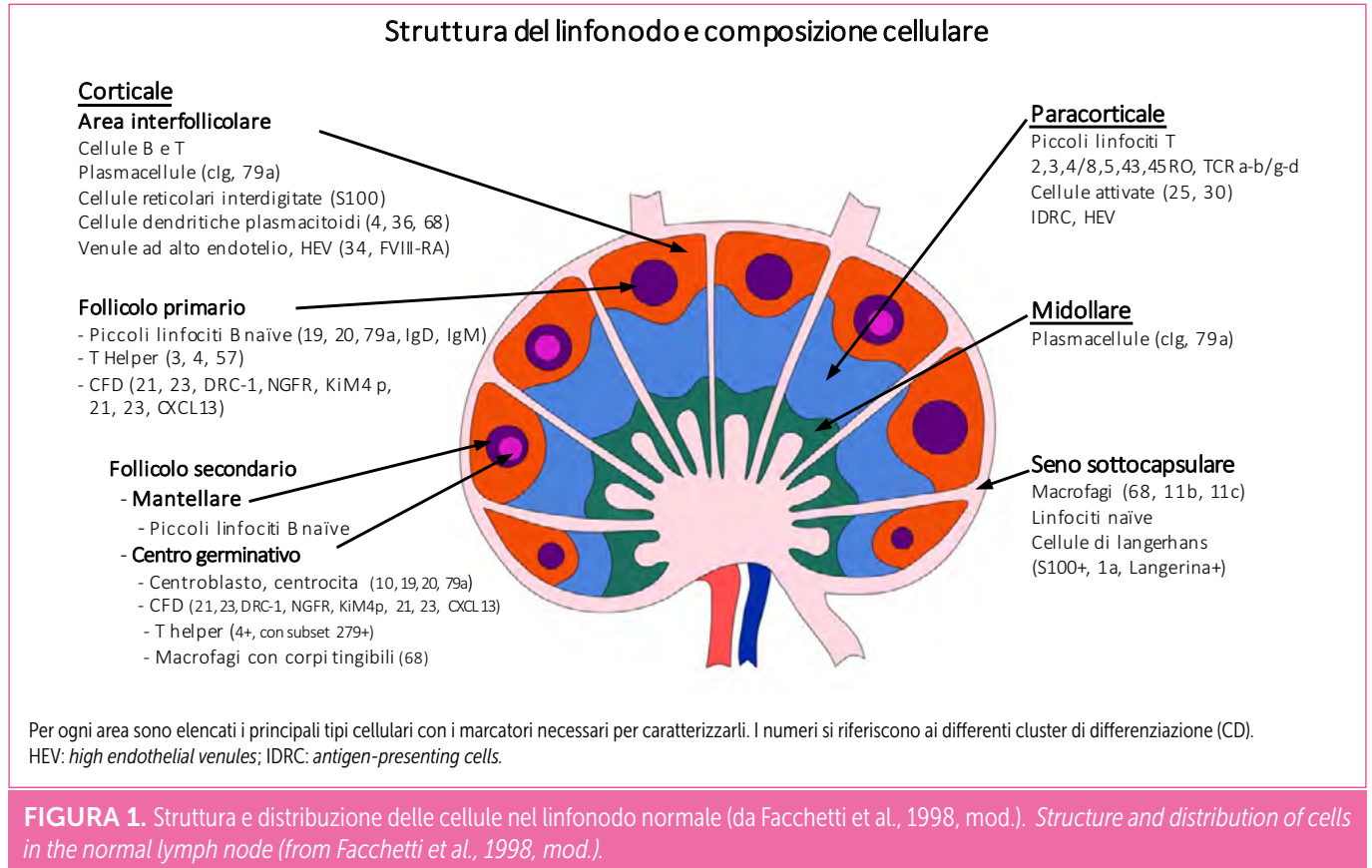
TABELLA I. Immunodeficienze primitive e disordini linfoproliferativi non clonali: aspetti molecolari, clinici e istopatologici.

Genetica (trasmissione)	IDP	Principali manifestazioni	Caratteristiche linfonodi	Terapia
CD40L (XL)	IperIgM	Aumentati livelli di IgM, ipogammaglobulinemia, neutropenia, infezioni (<i>Cryptosporidium</i> , <i>Pneumocystis</i>), autoimmunità	Paracorticale normale/prominente con solo follicoli primari nella corticale	(TCSE)
BTK (XL)	Agammaglobulinemia di Bruton	Agammaglobulinemia	Linfociti B assenti, paracorticale normale	Infusione Ig
RAG1/2 Ipomorfiche (AR)	Sindrome di Omenn	Eritrodermia, alopecia, epatosplenomegalia, diarrea cronica, linfoproliferazione, infezioni	Riduzione linfociti B e plasmacellule, assenza dei follicoli, espansione paracorticale, infiltrazione T attivati/eosinofili/cellule dendritiche	TCSE
WAS (XL)	Sindrome di Wiskott-Aldrich	Trombocitopenia, dermatite, autoimmunità, dermatite, infezioni, linfoproliferazione e linfomi	Follicoli iperplastici o esausti con infiltrazione di eosinofili	Terapia genica/TCSE
	Immunodeficienza comune variabile (CVID)	Autoimmunità, linfoproliferazione, infezioni	Iperplasia linfoide (architettura conservata), iperplasia atipica (follicoli con margini mal definiti con mantellare ridotta), presenza di granulomi	Infusione Ig
ATM (AR)	Atassia teleangectasia	Atassia, disgammaglobulinemia, infezioni, linfomi		Infusione Ig
Pathway FAS-FASL (AD/AR)	ALPS	Autoimmunità, linfoproliferazione	Iperplasia paracorticale, abbondanti cellule dendritiche, follicoli B secondari distanziati, alcuni iperplastici altri regrediti, plasmocitosi nella corda midollare	Rapamicina
nRAS-KRAS (AD o somatica)	RALD	Autoimmunità, linfoproliferazione, monocitosi, mielodisplasia		
LRBA, CTLA4	ALPS-like, CVID	Autoimmunità, neoplasie	Struttura conservata con iperplasia dei follicoli	Abatacept, (TCSE)
PI3KCD, PIK3R1	APDS (ALPS like)	Autoimmunità, linfoproliferazione, infezioni	Follicoli iperplastici con prominenza dei centri germinativi, ridotta o assente zona mantellare con contorno mal definito, aggregati di cellule B monocitoidi	Inibitori della PI3Kdelta Rapamicina (TCSE)
SAP/XIAP2	XIAP1/XIAP2	HLH, linfoproliferazione		TCSE
MAGT1	XMEN	Citopenie, linfoproliferazione, ipertransaminasemia, CPKemia, anomalie neurologiche, infezioni		(TCSE)

SINDROME DI WISKOTT-ALDRICH

La sindrome di Wiskott-Aldrich si configura come una IDP caratterizzata da importanti fenomeni di immunodisregolazione, dove la mutazione del gene *WAS*, codificante la proteina WASP, implicata nel corretto funzionamento del citoscheletro, porta a piastrinopenia, immunodeficienza combinata e immunodisregolazione con gravità variabile. In questi pazienti è descritto un aumentato rischio di neo-

plasie, in particolare linfomi non Hodgkin extranodali spesso correlati a EBV¹⁶. La valutazione istologica linfonodale mostra follicoli iperplastici con infiltrazione degli eosinofili¹⁵. Per questa condizione, oltre al TCSE, è oggi disponibile la terapia genica che si è dimostrata efficace e rappresenta una valida alternativa in particolare per i pazienti in cui non è disponibile un donatore compatibile¹⁷. Le forme ipomorfiche con CID o fenotipo più lieve beneficiano di differenti schemi profilat-



tici (antibiotici, antifungini, antivirali, immunoglobuline) a seconda delle manifestazioni cliniche e dell'assetto immunologico.

SINDROME DA IperIgM (CD40L)

La sindrome da IperIgM è dovuta a mutazione del gene *CD40L*, necessario per la cooperazione B e T e per lo *switch* isotipico che determina un aumento delle immunoglobuline M (IgM) e una riduzione delle immunoglobuline G (IgG) e delle immunoglobuline A (IgA). Si associano neutropenia, una particolare suscettibilità nei confronti di alcune infezioni quali *Cryptosporidium* e *Pneumocystis*, associate a un'aumentata incidenza di autoimmunità¹¹ e neoplasie (soprattutto epato-biliari e linfomi). I linfonodi di questi pazienti alla valutazione istologica si caratterizzano per la presenza di una paracorticale normale/prominente e di una corticale con follicoli primari senza follicoli secondari^{15,18}.

AGAMMAGLOBULINEMIA DI BRUTON

L'agammaglobulinemia di Bruton è un deficit dell'immunità umorale dovuto a un'alterata attività della chinasi BTK (tirosina chinasi di Bruton) associata al recettore del linfocita B (BCR), che ne impedisce la

maturazione. Di conseguenza, nei pazienti affetti da questo disordine risultano assenti a livello del sangue periferico sia le immunoglobuline sia i linfociti B. Questi ultimi risultano assenti anche all'analisi istologica dei linfonodi, che si presentano con follicoli vuoti e con una paracorticale indenne^{15,19}. Inibitori specifici della chinasi BTK si sono dimostrati efficaci per il trattamento di alcune forme di linfomi non Hodgkin.

IMMUNODEFICIENZA COMUNE VARIABILE

L'immunodeficienza comune variabile è un disordine eterogeneo dell'immunità umorale caratterizzato da ipogammaglobulinemia, ridotta risposta ai vaccini, assenza di isoemoagglutinine e alterazione della maturazione dei linfociti B (riduzione dei *subset* B di memoria, in particolare a carico della classe B di memoria *switched*). Si ritiene che il meccanismo patogenetico possa risiedere in un difetto intrinseco di maturazione del linfocita B o in un'alterazione dei meccanismi di cooperazione con il linfocita T. In circa la metà dei pazienti affetti si associano fenomeni di immunodisregolazione tra cui la linfoproliferazione. Questa si può manifestare come semplice iperplasia linfoide caratterizzata da un'architettura conservata con espansione dei folli-

coli e della zona parafollicolare oppure come iperplasia atipica con follicoli a margini mal definiti contornati da una ridotta zona mantellare. In alcuni casi l'architettura è sovvertita dalla presenza di granulomi non secondari a infezione, ma espressione di immunodisregolazione²⁰⁻²². La presenza di manifestazioni immunodisregolatorie si associa a un peggioramento della prognosi. Nel 2-8% dei casi questi pazienti sviluppano un linfoma^{19,23,24}.

SINDROME AUTOIMMUNE LINFOPROLIFERATIVA

L'alterazione dei meccanismi di apoptosi cellulare necessaria per la modulazione della risposta immunitaria, in particolare del *pathway* FAS-FASL, determina l'insorgenza della sindrome linfoproliferativa autoimmune (ALPS). Numerose mutazioni dei geni codificanti per diverse proteine implicate in questo *pathway* possono essere alla base dello sviluppo di questa condizione caratterizzata da un'importante linfoproliferazione associata ad autoimmunità (in particolare citopenie). Da un punto di vista immunologico questo disordine si associa a un'espansione dei linfociti CD3+ doppi negativi (CD4-CD8-) e a ipergammaglobulinemia. Altri marker di malattia sono l'importante incremento dei livelli plasmatici di vitamina B12 e di IL10. Da un punto di vista istologico i linfonodi presentano un'architettura rispettata con iperplasia della paracorticale, abbondanti cellule dendritiche, follicoli B secondari distanziati, alcuni iperplastici e altri regrediti, associati a plasmocitosi nella corda midollare. Caratteristica è inoltre la presenza di linfociti T DNT (T a/b CD3+CD-CD8-) riconoscibili all'analisi immunostochimica, sebbene la citofluorimetria su sangue sia più sensibile^{19,25,26}. Altri disordini, come le forme legate alla mutazione somatica di *n-RAS* e *k-RAS*, possono presentare un fenotipo analogo e vengono definite RALD (*RAS associated leukoproliferative disorder*). In queste condizioni la presenza dei CD3 doppi negativi è variabile e associata a una monocitosi con un aumentato rischio di sviluppare mielodisplasie. Le manifestazioni di immunodisregolazione (in particolare le citopenie) dei pazienti affetti da ALPS normalmente presentano una buona risposta alla terapia con rapamicina (inibitore del *pathway* di mTOR). Altre terapie si sono dimostrate inefficaci e/o gravate da importanti effetti collaterali: si prenda ad esempio il rituximab, il cui utilizzo in questi pazienti si associa allo sviluppo di ipogammaglobulinemia persistente²⁷.

ATASSIA TELEANGECTASIA

L'atassia teleangectasia è una condizione caratterizzata dall'associazione di atassia cerebellare progressiva, CID, teleangectasie e aumentato rischio di sviluppare neoplasie, in particolare linfomi. Il quadro clinico, a espressività assai variabile, è determinato da una mutazione a carico del gene *ATM*, codificante una chinasi implicata nel controllo della riparazione delle rotture a doppio filamento (DSB) del DNA.

L'immunodeficienza è responsabile dell'aumentata incidenza di infe-

zioni, in particolare quelle sostenute da EBV²⁸, che fungono da potenziale *trigger* per lo sviluppo di linfoproliferazione che può degenerare a linfoma. Il trattamento di questi linfomi è di particolare complessità in questi pazienti soggetti intrinsecamente a un'aumentata radiosensibilità – legata al deficit dei meccanismi di riparazione del DNA – e pertanto a una scarsa tolleranza alla chemioterapia²⁹.

DIFETTO DI LRBA E CTLA4

I difetti di LRBA e CTLA4 sono entità nosologiche distinte caratterizzate da manifestazioni di immunodisregolazione alla cui base vi è un'alterazione dei meccanismi soppressori, fondamentali per una risposta immunitaria efficace ma nel contempo auto-limitantesi. Un ruolo essenziale per il mantenimento di questo equilibrio è svolto da CTLA4, proteina espressa dai linfociti CD4+ e CD8+ attivati, ma soprattutto dai linfociti T CD4+ regolatori. CTLA4 compete con CD28 – molecola costimolatoria necessaria per l'attivazione dei linfociti – legandosi alle cellule presentanti l'antigene (APC) trasmette un segnale inibitorio di spegnimento della risposta immunitaria. L'attività di CTLA4 è modulata da LRBA, una proteina che ne previene la degradazione da parte del lisosoma e ne favorisce l'espressione sulla membrana plasmatica. I pazienti con deficit di CTLA4 e LRBA vengono spesso diagnosticati come CVID vista la frequente associazione con ipogammaglobulinemia, deficit della risposta anticorpale e riduzione progressiva dei linfociti B.

Nei pazienti affetti da queste condizioni sono frequenti le manifestazioni di immunodisregolazione, in forma di autoimmunità – in particolare citopenie – malattie infiammatorie intestinali, linfoproliferazione e infiltrazione linfoide tissutale, soprattutto a livello del sistema nervoso centrale e del polmone^{25,30,31}. L'istologia dei linfonodi è variabile, normalmente con struttura conservata con iperplasia dei follicoli e persistenza delle plasmacellule anche in casi associati ad agammaglobulinemia³³. Si associa inoltre un aumentato rischio per lo sviluppo di tumori³². I pazienti affetti ricevono terapie immunosoppressive e nei casi più gravi, sono candidati a TCSE, che si configura come unica terapia risolutiva. Recentemente è stato introdotto un farmaco specifico (abatacept), che agendo come analogo di CTLA4 ne ripristina la funzione inibitoria^{34,35}.

APDS

La sindrome APDS (sindrome da attivazione PI3K-delta) è un'immunodeficienza primitiva legata alla mutazione *gain-of-function* di *PI3KCD*, nella APDS di tipo 1, o *loss-of-function* del suo regolatore *PIK3R1*, nella APDS2 di tipo 2. Queste mutazioni portano a un'iperattivazione della chinasi PI3K δ , coinvolta nella trasduzione di molti segnali dalla superficie cellulare culminanti nell'attivazione del *pathway* AKT-mTOR. In questi pazienti è descritta un'aumentata suscettibilità a episodi infettivi a carico delle alte e basse vie respiratorie e a infezioni croniche da CMV e EBV, associate a un'aumentata incidenza di linfoproliferazione e autoimmunità (in particolare citopenie, artriti e malattie infiammatorie

intestinali). Da un punto di vista immunologico in questi pazienti è presente una riduzione dei linfociti CD4+ e CD8+ naïve e un'espansione dei linfociti T CD8+ maturi e senescenti. Il fenotipo B è caratterizzato da un'espansione delle cellule B immature (transizionali) e delle cellule CD21^{low}. Può essere presente inoltre ipogammaglobulinemia con o senza incremento delle IgM^{40,41}. Da un punto di vista istologico, le frequenti linfomegalie sono caratterizzate dalla presenza di follicoli con prominenza dei centri germinativi iperplastici, riduzione o assenza della zona mantellare con contorno spesso mal definito, iperplasia di cellule T senescenti PD1+CD57+ in zone T ed extrafollicolari e, infine, aggregati di cellule B monocitoidi, con contestuale riduzione di plasmacellule IgG+ ed espansione di plasmacellule IgM^{49,37,40,42}. Questi quadri sono spesso di difficile interpretazione, vista la marcata espansione dei follicoli con cellule B monomorfe. Lo studio del riarrangiamento Ig/TCR *receptor* che normalmente evidenzia un'oligo/policlonalità può aiutare nel discernere le forme maligne⁴³. Numerosi studi sono stati effettuati nel tentativo di sviluppare strategie terapeutiche utilizzando il *pathway* PI3Kδ-Akt-mTOR come bersaglio. Ad esempio, la teofillina, un vecchio farmaco utilizzato nella gestione dell'asma, grazie alla sua capacità stabilizzante la membrana, in un caso si è dimostrata efficace nel controllare la linfoproliferazione⁴⁴. Recentemente uno studio sulla coorte europea ha evidenziato come la terapia con rapamicina (un inibitore di mTOR) sia efficace nel controllare la linfoproliferazione, mentre è risultata meno efficace sulle altre manifestazioni di immunodisregolazione, come citopenie e malattie infiammatorie intestinali⁴⁵. Il farmaco, sebbene non riesca a normalizzare il profilo immunologico, pare ripristinare la funzionalità delle NK⁴⁶. Altre terapie, quali gli inibitori specifici della PI3Kδ, si stanno dimostrando ben tollerabili ed efficaci sia sul profilo immunologico sia sul controllo delle manifestazioni cliniche^{47,48}.

PID CON UNA SPECIFICA SUSCETTIBILITÀ ALL'EBV: SINDROME LINFOPROLIFERATIVA LEGATA AL CROMOSOMA X (XIAP1/2)

In questi disordini la mutazione di *SAP (XIAP1)* o di *XIAP2* (inibitore della proteina dell'apoptosi legata al cromosoma X) determinano un'alterazione dell'attività dei linfociti T e delle cellule NK responsabile di una particolare suscettibilità all'EBV e di un'incapacità a regolare l'attività del sistema immunitario a seguito di questa infezione. In questi pazienti l'infezione da EBV si associa a sviluppo di linfoproliferazione, sindrome emofagocitica (HLH), linfoma ed epatopatia fulminante⁴⁹.

SINDROME XMEN

La sindrome XMEN, dovuta alla mutazione del gene che codifica per la proteina MAGT1 (un canale del magnesio) è caratterizzata da suscettibilità all'infezione da EBV, responsabile dell'insorgenza di quadri di linfoproliferazione grave che possono potenzialmente evolvere a

linfomi. Studi recenti hanno dimostrato come in questa condizione siano alterati i meccanismi di glicosilazione delle proteine, a dimostrazione del fatto che questo disordine si configura come un disturbo metabolico. L'alterata glicosilazione del recettore NKG2D, espresso dai linfociti T CD8+ e NK, non permette loro di svolgere una corretta azione citotossica. In questi pazienti è descritta un'aumentata suscettibilità a infezioni come molluschi e verruche, una frequente comparsa di citopenie, un aumento fluttuante degli enzimi epatici e delle CPK e alterazioni anatomiche neurologiche. I trial che hanno tentato la supplementazione del magnesio nel tentativo di correggere il difetto non hanno purtroppo evidenziato un particolare beneficio nei pazienti trattati. Alcuni soggetti affetti sono stati trattati con TCSE⁵⁰⁻⁵².

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

La linfoproliferazione e l'autoimmunità sono manifestazioni di immunodisregolazione che possono configurare il quadro d'esordio o associarsi tra le manifestazioni cliniche delle PID. Conoscere queste forme e quindi sospettarle nel percorso diagnostico di pazienti affetti da linfoproliferazione, in particolare quando è associata ad altre manifestazioni autoimmuni o infezioni atipiche, è fondamentale al fine di ottenere una diagnosi precoce. Formulare una diagnosi corretta è fondamentale per impostare il follow-up e un'appropriate gestione terapeutica, basata su strategie mirate al ripristino dello specifico *pathway* alterato. Queste terapie si stanno mostrando più efficaci e gravate da minori effetti collaterali rispetto agli immunosoppressori tradizionali, migliorando l'outcome e la qualità di vita dei pazienti anche grazie alla prevenzione di eventuali complicanze IDP-relate. Si auspica che lo studio delle caratteristiche istologiche e dei meccanismi patogenetici alla base di queste condizioni permetterà di ampliare le conoscenze identificando nuovi geni malattia o meccanismi patogenetici che potranno essere bersaglio di nuove terapie mirate.

TAKE HOME MESSAGES

Quando sospettare un'immunodeficienza in associazione a linfoproliferazione.

- La linfoproliferazione e l'autoimmunità sono manifestazioni di immunodisregolazione che possono essere correlate e rappresentare il sintomo d'esordio delle IDP.
- L'associazione di più manifestazioni di immunodisregolazione in presenza o meno di infezioni atipiche (decorso o germe responsabile) è molto suggestiva di una IDP sottostante.
- È fondamentale la collaborazione tra più specialisti (immunologo, biologo, anatomopatologo) per garantire il corretto inquadramento diagnostico.
- Sono disponibili nuove terapie mirate che consentono di controllare meglio i sintomi correlati a questi disordini.
- Identificare la IDP sottostante è fondamentale per garantire la corretta gestione clinica e terapeutica.

Contribuito degli Autori

BR e FC hanno partecipato all'ideazione e alla stesura dell'articolo, dell'immagine e della tabella.

MM ha contribuito alla revisione dell'articolo.

Dichiarazione etica

L'articolo è inedito, non sottoposto contemporaneamente ad altra rivista e conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca.

Fonti di finanziamento

Nessuna.

Bibliografia

- 1 Walter JE, Ayala IA, Milojevic D. Autoimmunity as a continuum in primary immunodeficiency. *Curr Opin Pediatr* 2019;31:851-862. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000833>
- 2 Schmidt RE, Grimbacher B, Witte T. Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? *Nat Rev Rheumatol* 2018;14:7-18. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.198>
- 3 Grimbacher B, Warnatz K, Yong PFK, et al. The crossroads of autoimmunity and immunodeficiency: Lessons from polygenic traits and monogenic defects. *J Allergy Clin Immunol* 2017;137:3-17. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.11.004>
- 4 Costagliola G, Consolini R. Lymphadenopathy at the crossroad between immunodeficiency and autoinflammation: an intriguing challenge. *Clin Exp Immunol* 2021;205:288-305. <https://doi.org/10.1111/cei.13620>
- 5 Fischer A, Provot J, Jais J-P, et al. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:1388-1393.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.978>
- 6 Forbes LR, Eckstein OS, Gulati N, Peckhamet al. Genetic errors of immunity distinguish pediatric nonmalignant lymphoproliferative disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149:758-766. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.07.015>
- 7 Delmonte OM. Immunodeficiency and disorders of immune dysregulation. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31:8-10. <https://doi.org/10.1111/pai.13163>
- 8 Speckmann C, Doerken S, Aiuti A, et al. A prospective study on the natural history of patients with profound combined immunodeficiency: An interim analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1302-1310.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.040>
- 9 López-Navado M, González-Granado LI, Ruiz-García R, et al. Primary immune regulatory disorders with an autoimmune lymphoproliferative syndrome-like phenotype: immunologic evaluation, early diagnosis and management. *Front Immunol* 2021;12:671755. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.671755>
- 10 Delmonte OM, Schuetz C, Notarangelo LD. RAG Deficiency: Two Genes, Many Diseases. *J Clin Immunol* 2018;38:646-655. <https://doi.org/10.1007/s10875-018-0537-4>
- 11 Delmonte OM, Villa A, Notarangelo LD. Immune dysregulation in patients with RAG deficiency and other forms of combined immune deficiency. *Blood* 2020;135:610-619. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2019000923>
- 12 Villa A, Notarangelo LD. RAG gene defects at the verge of immunodeficiency and immune dysregulation. *Immunol Rev* 2019;287:73-90. <https://doi.org/10.1111/imr.12713>
- 13 Martin JV, Willoughby PB, Giusti V, et al. The lymph node pathology of Omenn's syndrome. *Am J Surg Pathol* 1995;19:1082-1087. <https://doi.org/10.1097/0000478-199509000-00013>
- 14 Chilosi M, Pizzolo G, Facchetti F, et al. The pathology of Omenn's syndrome. *Am J Surg Pathol* 1996;20:773-774. <https://doi.org/10.1097/0000478-199606000-00017>
- 15 Facchetti F, Blanzuoli L, Ungari M, et al. Lymph node pathology in primary combined immunodeficiency diseases. *Springer Semin Immunopathol* 1998;19:459-478. <https://doi.org/10.1007/BF00792602>
- 16 Candotti F. Clinical manifestations and pathophysiological mechanisms of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Clin Immunol* 2018;38:13-27. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0453-z>
- 17 Ferrua F, Cicalese MP, Galimberti S, et al. Lentiviral haemopoietic stem/progenitor cell gene therapy for treatment of Wiskott-Aldrich syndrome: interim results of a non-randomised, open-label, phase 1/2 clinical study. *Lancet Haematol* 2019;6:e239-e253. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30021-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30021-3)
- 18 Facchetti F, Appiani C, Salvi L, et al. Immunohistologic analysis of ineffective CD40-CD40 ligand interaction in lymphoid tissues from patients with X-linked immunodeficiency with hyper-IgM. Abortive germinal center cell reaction and severe depletion of follicular dendritic cells. *J Immunol* 1995;154:6624-6633.
- 19 Jaffe E, Arber D, Campo E, et al. *Hematopathology*. Elsevier 2016.
- 20 da Silva SP, Resnick E, Lucas M, et al. Lymphoid proliferations of indeterminate malignant potential arising in adults with common variable immunodeficiency disorders: unusual case studies and immunohistological review in the light of possible causative events. *J Clin Immunol* 2011;31:784-791. <https://doi.org/10.1007/s10875-011-9565-z>
- 21 Unger S, Seidl M, Schmitt-Graeff A, et al. Ill-defined germinal centers and severely reduced plasma cells are histological hallmarks of lymphadenopathy in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2014;34:615-626. <https://doi.org/10.1007/s10875-014-0052-1>
- 22 Sander CA, Medeiros LJ, Weiss LM, et al. Lymphoproliferative lesions in patients with common variable immunodeficiency syndrome. *Am J Surg Pathol* 1992;16:1170-1182. <https://doi.org/10.1097/0000478-199212000-00004>
- 23 Yakoboski E, Fuleihan RL, Sullivan KE, et al. Lymphoproliferative disease in CVID: a report of types and frequencies from a US Patient Registry. *J Clin Immunol* 2020;40:524-530. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00769-8>
- 24 Maglione PJ. Autoimmune and lymphoproliferative complications of common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016;16:1-10. <https://doi.org/10.1007/s11882-016-0597-6>
- 25 Gámez-Díaz L, Grimbacher B. Immune checkpoint deficiencies and autoimmune lymphoproliferative syndromes. *Biomed J* 2021;4:400-411. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2021.04.005>
- 26 Price S, Shaw PA, Seitz A, et al. Natural history of autoimmune lymphoproliferative syndrome associated with FAS gene mutations. *Blood* 2014;123:1989-1999. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-10-535393>
- 27 Bride K, Teachey D. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: more than a FAScinating disease. *F1000Research* 2017;6:1928. <https://doi.org/10.12688/f1000research.11545.1>
- 28 Tatfi M, Hermine O, Suarez F. Epstein-Barr virus (EBV)-related lymphoproliferative disorders in ataxia telangiectasia: Does ATM regulate EBV life cycle? *Front Immunol* 2019;10:1-9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03060>
- 29 Amirifar P, Ranjouri MR, Yazdani R, et al. Ataxia-telangiectasia: a review of clinical features and molecular pathology. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:277-288. <https://doi.org/10.1111/pai.13020>

- 30 Tesch VK, Abolhassani H, Shadur B, et al. Long-term outcome of LRBA deficiency in 76 patients after various treatment modalities as evaluated by the immune deficiency and dysregulation activity (IDDA) score. *J Allergy Clin Immunol* 2019;145:1452-1463. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.12.896>
- 31 Schwab C, Gabrys A, Olbrich P, et al. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:1932-1946. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.055>
- 32 Egg D, Schwab C, Gabrys A, et al. Increased risk for malignancies in 131 affected CTLA4 mutation carriers. *Front Immunol* 2018;9:2012. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02012>
- 33 Al Sukaiti N, Abdelrahman K, Alshekaili J, et al. Agammaglobulinaemia despite terminal B-cell differentiation in a patient with a novel LRBA mutation. *Clin Transl Immunol* 2017;6:e144. <https://doi.org/10.1038/cti.2017.20>
- 34 Kiykim A, Ogulur I, Dursun E, et al. Abatacept as a long-term targeted therapy for LRBA deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:2790-2800.e15. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.06.011>
- 35 Egg D, Rump IC, Mitsui N, et al. Therapeutic options for CTLA-4 insufficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149:P736-746. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.04.039>
- 36 Angulo I, Vadas O, Garçon F, et al. Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. *Science* 2013;342:866-871. <https://doi.org/10.1126/science.1245292>
- 37 Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F, et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110 δ result in T cell senescence and human immunodeficiency. *Nat Immunol* 2014;15:88-97. <https://doi.org/10.1038/ni.2771>
- 38 Deau M-C, Heurtier L, Frange P, et al. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. *J Clin Invest* 2014;124:3923-3928. <https://doi.org/10.1172/JCI75746DS1>
- 39 Lucas CL, Zhang Y, Venida A, et al. Heterozygous splice mutation in PIK3R1 causes human immunodeficiency with lymphoproliferation due to dominant activation of PI3K. *J Exp Med* 2014;211:2537-2547. <https://doi.org/10.1084/jem.20141759>
- 40 Coulter TI, Chandra A, Bacon CM, et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: a large patient cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:597-606.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.021>
- 41 Elkaim E, Neven B, Bruneau J, et al. Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome 2: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:210-218.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.022>
- 42 Rivalta B, Amodio D, Milito c, et al. case report: ebv chronic Infection and Lymphoproliferation in Four APDS patients: the challenge of proper characterization, therapy, and follow-up. *Front Pediatr* 2021;9:703853. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.703853>
- 43 Pham MN, Cunningham-Rundles C. Evaluation of lymphoproliferative disease and increased risk of lymphoma in activated phosphoinositide 3 Kinase delta syndrome: A case report with discussion. *Front Pediatr* 2018;6:1-7. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00402>
- 44 Valencic E, Grasso AG, Conversano E, et al. Theophylline as a precision therapy in a young girl with PIK3R1 immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:2165-2167. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.02.029>
- 45 Maccari ME, Abolhassani H, Aghamohammadi A, et al. Disease evolution and response to rapamycin in activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: the European Society for Immunodeficiencies-Activated Phosphoinositide 3-Kinase δ Syndrome Registry. *Front Immunol* 2018;9:1-8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00543>
- 46 Ruiz-García R, Vargas-Hernández A, Chinn IK, et al. Mutations in PI3K110 δ cause impaired natural killer cell function partially rescued by rapamycin treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:605-617.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.042>
- 47 Rao VK, Webster S, Dalm VASH, et al. Effective "activated PI3K δ syndrome" – targeted therapy with the PI3K δ inhibitor leniolisib. *Blood* 2017;130:2307-2316. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-08-801191>
- 48 Diaz N, Juarez M, Cancrini C, et al. Seletalisib for activated PI3K δ syndromes: open-label phase 1b and extension studies. *J Immunol* 2020;205:2979-2987. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000326>
- 49 Carpiér JM, Lucas CL. Epstein-Barr virus susceptibility in Activated PI3K δ Syndrome (APDS) immunodeficiency. *Front Immunol* 2018;8:2005. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.02005>
- 50 Latour S, Fischer A. Signaling pathways involved in the T-cell-mediated immunity against Epstein-Barr virus: lessons from genetic diseases. *Immunol Rev* 2019;291:174-189. <https://doi.org/10.1111/imr.12791>
- 51 Ravell JC, Chauvin SD, He T, et al. An Update on XMEN Disease. *J Clin Immunol* 2020;2:671-681. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00790-x>
- 52 Ravell JC, Matsuda-Lennikov M, Chauvin SD, et al. Defective glycosylation and multisystem abnormalities characterize the primary immunodeficiency XMEN disease. *J Clin Invest* 2020;130:507-522. <https://doi.org/10.1172/JCI131116>

Questionario ECM FAD
disponibile dal 6 maggio
al 20 dicembre 2022 su:
www.siaip.it

Orticaria cronica in età pediatrica

Chronic urticaria in pediatric age

Carla Mastrorilli¹, Fabio Cardinale¹, Francesco Paravati², Carlo Caffarelli³

¹ UOC Pediatria e Pronto Soccorso a indirizzo Allergo-Pneumologico e Immuno-Reumatologico, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico, Università di Bari; ² UO Pediatria, Ospedale "San Giovanni di Dio", Crotone;

³ Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Parma

RIASSUNTO

L'orticaria cronica (OC) è una patologia caratterizzata dalla presenza presoché quotidiana di pomfi, angioedema o entrambi per almeno 6 settimane. Si distingue in due forme, spontanea o inducibile, in base all'identificazione o meno di un antigene trigger. Si tratta di una condizione invalidante, in quanto compromette la qualità della vita e influisce sulle attività quotidiane. L'etiopatogenesi è complessa e nella maggior parte dei casi non è possibile definire alcun fattore etiologico. Talvolta sono identificabili fattori inducibili, come il dermografismo, il freddo o il caldo, che scatenano o peggiorano l'orticaria. È stato studiato un ruolo di patologie tiroidee e di celiachia nella patogenesi dell'OC. La diagnosi dell'OC si basa sulla valutazione anamnestica dei pomfi, dato che non esiste alcun test diagnostico che possa identificare questa patologia. Successivi accertamenti vanno eseguiti per ricercare patologie infiammatorie, per identificare eventuali trigger fisici o per escludere malattie autoimmuni o genetiche, in base alle valutazioni cliniche del singolo caso. Il trattamento dell'OC prevede innanzitutto l'eliminazione o l'allontanamento dal fattore trigger, se presente, e la terapia sintomatica con antistaminici di seconda generazione. In caso di inefficacia, vanno valutati l'incremento del dosaggio terapeutico o l'inserimento dell'anticorpo monoclonale anti-IgE omalizumab approvato dall'età di 12 anni. Sono state quindi delineate ulteriori terapie e precisazioni sui successivi step terapeutici. Nella presente FAD è stata eseguita una ricerca della letteratura più recente e sono stati sviluppati algoritmi per la diagnosi e il trattamento dell'OC in età pediatrica.

PAROLE CHIAVE: angioedema, anti-H1 di 2^a generazione, età pediatrica, indermoreazione con siero autologo, orticaria cronica, orticaria spontanea, orticaria inducibile

CORRISPONDENZA

Carlo Caffarelli

carlo.caffarelli@unipr.it

Conflitto di interessi: Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Come citare questo articolo: Mastrorilli C, Cardinale F, Paravati F, et al. Orticaria cronica in età pediatrica. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2022;36(01):I-XVI. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2022-3>

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

SUMMARY

Chronic urticaria (CU) is characterized by the presence of wheals, angioedema or both, for a period of at least 6 weeks, almost daily. CU can be distinguished into two forms, spontaneous or inducible, based on the identification of a triggering stimuli. It is a disabling condition, as it compromises

the quality of life and affects daily activities. Etiopathogenesis is complex since in most cases it is not possible to define any etiological factor. Sometimes inducible factors can be identified, such as dermatographism, cold or heat, which trigger or worsen urticaria. A role of thyroid and celiac disease in the pathogenesis of CU has been studied. The diagnosis of CU is based on the anamnestic evaluation of the wheals, since there is no diagnostic test that can detect this condition. Subsequent investigations based on the clinical evaluations of the individual case must be performed to search for inflammatory diseases, to identify any physical trigger or to exclude autoimmune or genetic diseases. The treatment of CU primarily involves the elimination of the trigger factor, if present, and symptomatic therapy with second generation antihistamine. If ineffective, an increase in the therapeutic dosage or the introduction of anti-IgE monoclonal antibody omalizumab (approved from 12 years of age) should be evaluated. Further therapies and clarifications on subsequent therapeutic steps have been therefore outlined. In the present FAD, a search of the latest literature has been performed, and algorithms have been developed for the diagnosis and treatment of CU in pediatric age.

KEY WORDS: angioedema, autologous intradermal skin tests, chronic urticaria, inducible urticaria, pediatric, spontaneous urticaria, second generation anti-H1

Introduzione

L'orticaria cronica (OC) rappresenta solitamente una patologia benigna e autolimitante, che comunque in alcuni casi può associarsi a patologie clinicamente rilevanti¹⁻⁴. Nel complesso si tratta di una patologia poco conosciuta nei meccanismi etiopatogenetici, causa frequente di consulto allergologico e di prescrizione di indagini o diete inappropriate⁴⁻⁸. L'OC in età pediatrica è definita dalla presenza quotidiana (o con brevi intervalli liberi legati alla terapia) di lesioni cutanee migranti, eritemato-edematose, solitamente pruriginose, definite pomfi, associate o meno ad angioedema (AE), per un periodo di tempo di almeno 6 settimane. Questa definizione risponde alla necessità di distinguere l'OC dalla forma acuta, solitamente sostenuta da infezioni virali o da una reazione IgE-mediata verso allergeni^{7,8}. In età pediatrica non sono stati identificati marker predittivi di cronicizzazione dell'orticaria⁹. L'AE è un edema pallido dermo-ipodermico prevalentemente al viso, alle estremità e allo scroto che può comportare dolore o senso di tensione e si risolve in 48-72 ore. L'AE può presentarsi in forma isolata oppure associata all'orticaria. Nel primo caso si manifesta solitamente in modo ricorrente più che cronico. L'AE isolato ricorrente vede spesso coinvolti mediatori (bradichinina) e meccanismi patogenetici diversi rispetto alle forme associate alla OC, avendo in questi casi anche un andamento clinico differente rispetto all'AE associato all'OC. Sulla base di questi presupposti appare giustificato separare l'AE isolato dall'OC propriamente detta.

In generale, si riconoscono due diverse forme di OC, in rapporto o meno all'esistenza di un trigger identificabile in grado di evocare i sintomi: una forma "spontanea",

che non presenta agenti causali esogeni o endogeni identificabili, e una forma "inducibile", in cui possono essere individuati grazie all'anamnesi e/o specifici test strumentali uno o più trigger, più spesso rappresentati da fattori fisici (Tab. I)^{6-8,10}. In molti pazienti con OC inducibile le manifestazioni sono intermittenti più che croniche in senso stretto, dipendendo la frequenza dei sintomi da quella di esposizione allo stimolo, con l'unica eccezione dell'OC dermatografica, che può essere talvolta confusa con la forma spontanea. OC spontanea e inducibile (soprattutto dermatografismo e OC da pressione) possono coesistere nello stesso individuo e fino al 45% dei pazienti con OC spontanea può sviluppare sintomi anche dopo esposizione a un trigger specifico¹¹.

Prevalenza e storia naturale

Secondo recenti revisioni sistematiche l'OC ha una frequenza nel bambino uguale o perfino superiore a quella dell'adulto, con una prevalenza in aumento^{12,13}. Tale prevalenza è stimata essere intorno all'1% della popolazione generale¹². Contrariamente all'adulto, in età pediatrica non sembrano esistere differenze significative tra maschi e femmine^{12,13}. Lavori sia prospettici che retrospettivi su popolazioni pediatriche rappresentative hanno descritto una probabilità di remissione dell'OC spontanea a un anno dall'esordio tra il 10 e il 32% e a 5 anni dal 38 al 72%¹⁴⁻²⁰. Fattori correlati con una maggior probabilità di remissione, sarebbero la positività del test di attivazione dei basofili (BAT), la mancanza di basofili in circolo a 1 anno dal follow-up²⁰ e una età inferiore ai 19 anni²¹. D'altra parte, il sesso femminile, una età superiore ai 10 anni e una maggiore gravità di malattia

Tabella I. Classificazione dell'orticaria cronica.

Forma clinica	Sottotipo	Possibili trigger/ comorbidità
Orticaria cronica spontanea (OCsp)	OCsp con AE	<ul style="list-style-type: none"> • Autoimmunità • Infezioni/infestazioni • Altro
	OCsp senza AE	
Orticaria cronica inducibile (OCin)	OCin con AE	Fisici <ul style="list-style-type: none"> • da calore • da freddo ("a frigore") • dermatografismo • ritardata da pressione • solare • vibratoria
	OCin senza AE	Non fisici <ul style="list-style-type: none"> • acquagenica • colinergica • da farmaci o allergeni

all'esordio sembrano correlati con una più bassa probabilità di remissione a 3-5 anni¹⁶⁻¹⁹.

Etiopatogenesi

Le ricerche sull'eziologia dell'OC in età pediatrica hanno dato esiti molto eterogenei e nella maggioranza dei casi non si può identificare con certezza l'agente causale^{16,19,22,23}. La larga maggioranza degli studi sull'argomento è comunque rappresentata da lavori in aperto, di tipo osservazionale e non-comparativo, senza un confronto con una popolazione di controllo^{14,16,19,22-25}. Inoltre, l'associazione con un determinato fattore eziologico è spesso stata stabilita senza valutare gli effetti dell'allontanamento del fattore stesso (ad es. infezioni, allergene) sui sintomi, in rapporto anche al decorso naturale della malattia. I fattori inducibili sono in genere la causa più frequente e spesso l'unica eziologia identificabile nei bambini con OC^{14,20,22,23,25}. Peraltro, anche nell'OC inducibile solitamente non è possibile identificare una causa in grado di spiegare l'improvvisa insorgenza della suscettibilità a un determinato agente trigger. In alcuni pazienti l'OC inducibile rappresenta l'unica manifestazione clinica, mentre in altri può essere un fenomeno transitoriamente sovrapposto a una OC spontanea^{10,11,26}. Nei diversi studi la frequenza svolta dai fattori inducibili nella eziologia della OC è variabile, in rapporto anche al numero e tipo di test adoperati^{14,16,22,23,25} e la prevalenza relativa dell'OC inducibile rappresenta il 22-

40% dei casi^{20,23}. Le più comuni forme di OC inducibile sono il dermatografismo, l'OC colinergica e l'OC da freddo^{20,22,23,26}. Talvolta le diverse forme possono coesistere nello stesso soggetto. È probabile che in alcuni casi di OC inducibile (OC solare, OC da freddo) sia implicata una risposta IgE-mediata nei confronti di auto-allergeni cutanei, liberati per effetto di specifici trigger scatenanti²⁷⁻²⁹. Di recente, sono stati segnalati 5 casi di pazienti adulti con dermatografismo sintomatico dipendente dal pasto, che presentavano test con dermatografo positivo dopo 60 minuti dall'assunzione di un pasto ricco di carboidrati e privo di spezie³⁰.

Le infezioni virali, batteriche e parassitarie sono storicamente riportate come possibili cause di OC^{4,7,8,31}. Determinare il ruolo causale delle infezioni in pazienti con OC, comunque, richiede sia l'osservazione di un'aumentata frequenza di una determinata infezione nei pazienti affetti, sia la remissione dei sintomi dopo la terapia^{17,24,31,32}. Dato che sono comunemente riportati in letteratura casi di bambini con OC affetti da infezioni croniche o parassitose rimasti sintomatici anche dopo la terapia eradicante^{20,23}, l'associazione tra infezione e OC può essere accidentale. Alcuni autori hanno anche ipotizzato che trigger virali o batterici possano attivare transitoriamente una risposta autoimmune attraverso processi di *molecular mimicry* o altri meccanismi immuno-mediati^{20,31}. Studi nell'adulto hanno riportato ad esempio un possibile ruolo della risposta IgE verso le enterotossine dello *Stafilococco Aureo*, pur non esistendo dati definitivi, soprattutto in età pediatrica³³. Analogamente, una disbiosi intestinale è stata riportata in adulti con OC; tuttavia non esistono segnalazioni nel bambino³⁴. Tra le infezioni batteriche quella da *Helicobacter pylori* è la più studiata. Una revisione sistematica (RS) svolta con metodo GRADE ha concluso che a oggi le evidenze sugli effetti della terapia eradicante per l'*Helicobacter* nell'OC sono deboli e conflittuali³⁵. In uno studio su 222 bambini con OC, il 32,8% dei pazienti studiati risultava positivo al C13-UBT, ma solo in un caso veniva registrata una remissione dei sintomi cutanei dopo la terapia eradicante²³. Anche per altre infezioni batteriche la prevalenza nella OC non sembra differire da quella della popolazione generale, e negli studi eseguiti raramente è riportato l'andamento dei sintomi dopo la clearance dell'agente infettivo o, se riportato, non è di solito dimostrata la risoluzione del quadro clinico²²⁻²⁴. I rapporti tra OC e parassitose sono altrettanto discussi. Numerosi parassiti (soprattutto *Blastocystis hominis*, *Giardia lamblia*, *Dientomobea fragilis*, *Ascaris lumbricoides* e *Strongyloides stercoralis*) sono stati associati all'OC nell'adulto e nel

bambino^{19,22,23,32,36}. L'incidenza delle infestazioni parassitarie oscilla tra lo 0 e il 37,8% nelle diverse casistiche pediatriche, come riportato in alcune RS sull'argomento³². Il maggior numero di pazienti affetti da malattie parassitarie (21 bambini) è stato descritto in uno studio osservazionale che riportava una completa remissione dei sintomi dopo il trattamento in meno della metà dei casi²⁴. Nello stesso studio veniva osservata una maggior incidenza di sintomi gastrointestinali (soprattutto dolori addominali) nei bambini con OC associata a parassitosi. Nell'unico lavoro con gruppo di controllo, veniva osservata dopo il trattamento antielmintico una probabilità di risoluzione dell'OC analoga a quella dei bambini non affetti da parassitosi¹⁷. Pertanto, è ragionevole ipotizzare un rapporto di causa/effetto solo nei casi in cui i sintomi cutanei, specie se di lunga durata, vanno incontro a risoluzione entro breve tempo dall'avvio della terapia. Studi non controllati nell'adulto hanno riportato un'elevata incidenza di sensibilizzazione verso l'*Anisakis* in pazienti con OC³⁷, ma non esistono dati in età pediatrica. Anche per quanto riguarda le infezioni virali non esistono evidenze di un ruolo patogenetico dei virus nell'OC in età pediatrica³⁸.

Allo stesso modo non esistono evidenze circa un ruolo dell'ipersensibilità IgE-mediata nella eziopatogenesi dell'OC. La prevalenza di atopia nei bambini, intesa come positività dei prick test o storia personale di patologie allergiche, è tra il 13 e il 35,9%¹⁵⁻²⁰, non differendo quindi da quanto atteso nella popolazione pediatrica generale. Tuttavia, molti genitori ritengono che l'allergia alimentare possa essere la causa dell'OC⁴. Nelle diverse casistiche di bambini con OC^{15-17,19,20,22,24}, la prevalenza dell'allergia alimentare oscilla tra lo 0 e l'8,6%. In pochissimi casi, comunque, l'allergia alimentare è stata valutata con un test di provocazione orale (TPO) in doppio cieco ed è riportata una remissione dell'OC dopo la dieta di eliminazione¹⁹. Lavori nell'adulto riportano una possibile correlazione con le IgE verso LTP o alpha-GAL, di incerta interpretazione eziopatogenetica^{39,40}. Non esistono analoghe segnalazioni nel bambino. Dati contrastanti riportano un possibile ruolo dell'ipersensibilità da contatto nell'OC spontanea dell'adulto⁴¹, seppur non sia stato dimostrato che la rimozione degli apteni possa migliorare l'OC.

Nei vari studi è riportata molto raramente una eziologia da farmaci¹⁸. Per queste segnalazioni, valgono gli stessi limiti metodologici riportati per l'allergia alimentare. Una considerazione a parte meritano i FANS, che possono esacerbare l'OC attraverso meccanismi di ipersensibilità non immuno-mediati^{8,41}. In un lavoro su

una popolazione pediatrica con OC spontanea, il TPO in singolo cieco con acido acetilsalicilico risultava positivo nel 24% dei pazienti, avendo come principale manifestazione clinica l'AE delle labbra⁴². Inoltre, l'OC sembra essere il principale fattore di rischio per ipersensibilità a FANS in età pediatrica⁴³. Pertanto, è preferibile non utilizzare i FANS nel bambino con OC, almeno nei periodi di esacerbazione dei sintomi.

L'intolleranza agli additivi veniva associata all'OC in studi pediatrici molto datati e di bassa qualità metodologica in una percentuale variabile tra il 2,6 e il 21%²². Uno studio su 100 pazienti con OC di età compresa tra 14 e 67 anni, sottoposti dapprima a dieta di eliminazione e poi a TPO in singolo cieco, confermato poi in doppio cieco, con 11 diversi additivi, non ha riportato una ipersensibilità ad additivi in alcun paziente⁴⁴. In molti lavori sull'argomento mancava un gruppo di controllo e non veniva riportato l'esito di una reintroduzione controllata in doppio cieco degli alimenti esclusi^{45,46}. Da questi dati si può concludere che non è stato dimostrato il ruolo degli pseudoallergeni, inclusi gli additivi e i conservanti, nell'OC in età pediatrica e che, in assenza di un'anamnesi suggestiva, non esistono indicazioni a interventi di tipo dietetico.

Il rapporto tra OC spontanea e autoimmunità è testimoniato anche in età pediatrica innanzitutto da una frequente associazione con la tiroidite autoimmune e la celiachia^{1,2,20}. Studi longitudinali nell'adulto dimostrano l'alta probabilità per i pazienti con OC di sviluppare patologie autoimmuni d'organo o sistemiche⁴⁷. Nell'OC spontanea una patogenesi autoimmune è stata riportata in circa la metà dei casi^{16,19,22,23,25}. Correntemente si distinguono due diversi meccanismi patogenetici per l'OC spontanea su base autoimmune: il tipo I e il tipo IIb. Il tipo I (anche denominata "auto-allergia") vede implicata la produzione di IgE rivolte contro auto-antigeni (AuAg), i quali attraverso il *cross-linking* con le IgE sulla membrana del mastocita e del basofilo, determinerebbero la liberazione dei mediatori della flogosi¹³. È stata infatti osservata in adulti con OC la presenza di autoanticorpi di classe IgE rivolti contro microsomi, tireoperossidasi, tireoglobulina e fattore tissutale^{13,48,49}. Più recentemente, è stata dimostrata la presenza di IgE specifiche verso più di 200 AuAg in pazienti adulti con OC; tra queste, è stato dimostrato nella totalità dei pazienti solo un autoanticorpo IgE funzionalmente attivo rivolto verso la IL-24⁵⁰. Nel tipo IIb, noto da più tempo, sono stati osservati autoanticorpi sierici di classe IgG o IgM (o anche IgA) rivolti contro il recettore ad alta affinità per le IgE (FcεR1α) ovvero anti-IgE (autoimmunità di tipo II) in

grado di attivare mastociti e basofili^{13,51,52}. La presenza di questi ultimi è stata dimostrata con metodo immunoenzimatico Western Blot o ELISA in adulti con OC, ma assai meno nei bambini. I test funzionali utilizzati per evidenziare questi anticorpi comprendono test *in vitro*, quali il test di rilascio di istamina da parte dei basofili (BHRA, *basophil histamine release assay*) e il test di attivazione dei basofili (BAT, *basophil activation test*), e test *in vivo*, rappresentati dal test intradermico con siero autologo (ASST, *Autologous Serum Skin Test*) e dal suo equivalente con plasma (APST, *Autologous Plasma Skin Test*)⁵³. L'APST in popolazioni di adulti con OC ha dimostrato una maggior frequenza di positività rispetto all'ASST⁵⁴. Dati nell'adulto indicherebbero che la forma di tipo IIb è maggiormente correlata con la capacità del siero di attivare i basofili, con la presenza di anticorpi rivolti contro l'FcεR1α e con la positività dell'ASST¹³. Questa forma sembrerebbe inoltre correlata con alcuni fenomeni spesso osservati nei pazienti con OC spontanea, quali la basopenia, la eosinopenia e i ridotti livelli di IgE totali, nonché con una maggior durata e severità di malattia e una minor probabilità di risposta all'omalizumab¹³. Per quanto riguarda i test *in vitro*, sono stati documentati autoanticorpi funzionali rilascianti istamina di classe IgG anti-FcεR1α nel 47% dei bambini con OC rispetto allo 0% nei controlli con eczema atopico¹⁵. Altri lavori hanno riportato in bambini con OC spontanea valori di BAT significativamente più elevati rispetto ai controlli sani, registrando valori superiori al cut-off nel 58% dei pazienti⁵⁵ e una maggior rapidità di risoluzione dei sintomi nei pazienti con BAT positivo rispetto a quelli con test negativo²⁰. Pertanto, è verosimile che anche in età pediatrica l'OC riconosca una patogenesi autoimmune da ipersensibilità di tipo I o IIb in un'elevata percentuale di casi.

Sebbene i pazienti con OC presentino un rischio aumentato da 10 a 30 volte di tiroidite autoimmune (in particolare tiroidite di Hashimoto), l'associazione con l'ipertiroidismo è solitamente assente¹. Non esistono evidenze inoltre che il trattamento con ormoni tiroidei modifichi il quadro clinico dell'orticaria. Uno studio su adulti ha riscontrato livelli più elevati di IgE specifiche anti-tireoperossidasi nei pazienti con OC spontanea, confermando un possibile ruolo di AuAg tiroidei in un subset di pazienti con OC spontanea⁴⁹. Studi recenti dimostrano per converso che nell'adulto la presenza di autoanticorpi anti-tireoperossidasi costituisce un possibile biomarker di OC autoimmune e che il rapporto IgG anti-tireoperossidasi/IgE totali rappresenta il miglior marker di OC autoimmune di tipo IIb¹.

Sulla correlazione tra OC e celiachia sono disponibili vari case report e studi caso-controllo in casistiche pediatriche e di adulti^{2,47}. Il rischio stimato di malattia celiaca nei pazienti con OC spontanea è aumentato di circa 8-10 volte rispetto alla popolazione generale². In alcuni di questi lavori è riportata anche una remissione dei sintomi cutanei dopo dieta senza glutine². Per converso, studi su casistiche molto ampie di bambini e adulti con celiachia hanno evidenziato una frequenza lievemente aumentata tanto di OC quanto di orticaria acuta nei pazienti celiaci rispetto ai controlli sani^{47,57}.

Pazienti adulti con OC sono a rischio di sviluppare anche malattie autoimmuni sistemiche^{23,47,58}. Questo sembra avvenire in modo molto più limitato in età pediatrica. Nei bambini con LES, l'OC è rara (0-1% dei casi) rispetto a quanto riportato in età adulta^{47,58}. La presenza di anticorpi anti-nucleo e anti-DNA in pazienti con OC non è solitamente accompagnata a connettivopatie^{22,23}.

Lavori nell'adulto dimostrano che i meccanismi della coagulazione, attraverso un'aumentata espressione di *tissue factor* da parte degli eosinofili attivati e la liberazione di trombina, possono avere un ruolo nella patogenesi dell'OC⁵⁴. Infatti, durante le esacerbazioni dell'orticaria vi è un aumento dei livelli ematici dei frammenti di degradazione della protrombina^{1,2,53}. Al tempo stesso, in adulti con OC attiva è possibile osservare un'induzione dei processi di fibrinolisi⁵⁴. Il ruolo dell'attivazione dei processi di coagulazione/fibrinolisi nella OC in età pediatrica è sostenuto da pochi studi su popolazioni miste di adulti e bambini^{54, 56}.

Differenti studi negli adulti suggeriscono che fattori psicologici potrebbero contribuire allo sviluppo o alla riaccutizzazione dell'OC, ipotizzando che questi possano giocare un ruolo nella sua patogenesi e nell'interazione tra sistema neuro-endocrino e sistema immunitario⁵⁹. In uno studio eseguito su 27 bambini con OC, è stato evidenziato rispetto al gruppo di controllo, una maggior frequenza di disturbi neuropsichiatrici (70% vs 30%), quali disturbi d'ansia e depressione, ma anche ansia da separazione, specifiche fobie, disturbi psicosomatici⁶⁰. Nessuna correlazione è stata evidenziata con la severità o la durata dell'OC. Nello stesso studio due terzi dei bambini valutati avevano presentato un evento stressante nei 6 mesi precedenti all'insorgenza di orticaria.

Diagnosi

La diagnosi di OC è basata sull'anamnesi, sui pomfi cutanei che appaiono tipicamente pruriginosi migranti, ed evanescenti con la digitopressione, e sulla loro durata.

Tabella II. Test diagnostici per orticaria cronica inducibile ^{7,66}.

Tipo di orticaria	Sede	Test	Tempo di lettura dei risultati
Dermografismo	Superficie volare dell'avambraccio o superficie del dorso	Strofinare con un oggetto smussato e liscio (penna, dermografometro, 36 g/mm ²)	10 minuti
Orticaria da freddo	Superficie volare dell'avambraccio	Cubetto di ghiaccio in plastica o pellicola sottile applicato per 5 minuti; TempTest®	10 minuti
Orticaria da calore	Superficie volare dell'avambraccio	Fonte di calore a 45°C (ad es. TempTest®, getto d'acqua calda) per 5 minuti	10 minuti
Orticaria ritardata da pressione	Schiena o coscia Superficie volare dell'avambraccio	Peso sul braccio o spalle (zaino da 7 kg) per 15 minuti. Ricerca con dermografometro 100 g/mm ² per 70 secondi	6 ore (0,5-12 ore)
Orticaria solare	Zone non fotoesposte: glutei	UVA (6 J/cm ²), UVB (60 mJ/cm ²), luce diretta	10 minuti
Orticaria vibratoria/angioedema	Superficie volare dell'avambraccio	Vortex per 5 minuti a 1.000 giri al minuto	10 minuti
Orticaria colinergica		Esercizio (corsa libera o tapis roulant o cyclette) per 15-30 minuti Immersione del corpo o del braccio in acqua a 42°C per ≥ 15 minuti dopo incremento della temperatura del corpo ≥ 1°C o più alta rispetto alla temperatura basale	Durante il test e 10 minuti dopo la fine
Orticaria acquagenica	Tronco	Comprese con acqua a 35-37°C per 20-30 minuti	Alla fine del test
Orticaria da contatto	Schiena o avambraccio	Prick test cutanei Patch test	15 minuti 15 minuti - 48-72 ore

La durata di un singolo pomfo è solitamente inferiore a 24 ore. L'AE è caratterizzato da edema non eritematoso, associato a una sensazione di bruciore o dolore che dura fino a 72 ore. Non esiste un test strumentale o di laboratorio per diagnosticare l'OC ^{6,8,10,22}. La storia clinica è utile per differenziare la forma spontanea da quella inducibile e per identificare un trigger specifico ^{10,22}. Vanno indagati:

- frequenza e durata delle lesioni cutanee. I pomfi che durano più di 24 ore portano alla diagnosi di OC ritardata da pressione o orticaria vasculitica. Al contrario, i pomfi di durata inferiore a un'ora sono comuni nell'orticaria fisica (a eccezione dell'orticaria da pressione);
- forma, dimensione, distribuzione dei pomfi;
- presenza di AE isolato o associato;
- storia familiare di atopia, orticaria, patologie sistemiche;
- età di insorgenza dei sintomi;
- fattori scatenanti e aggravanti, in particolare abitudini alimentari, farmaci, esercizio fisico o fattori fisici, presunto intervallo tra l'esposizione e la comparsa del pomfo. Circostanze e luoghi in cui si manifestano i sintomi (notte/giorno, interno/esterno, tempo libero ecc.);
- segni e sintomi sistemici che suggeriscono malattie d'organo o sistemiche, come la celiachia, l'orticaria vasculitica o condizioni autoinfiammatorie (ad es. sindromi periodiche associate alla criopirina) ^{7,61,62};
- sintomi soggettivi, come dolore, ustione, prurito;
- qualità della vita;
- test precedenti eseguiti;
- efficacia del trattamento presente o passato.

Qualsiasi indagine di laboratorio dovrebbe essere eseguito solo quando l'anamnesi e i dati clinici suggeriscono un fattore scatenante o una malattia sistemica associata ^{63,64}.

Orticaria inducibile

Nel sospetto di orticaria inducibile vanno eseguiti i test specifici (Tab. II) per confermare la diagnosi, e, quando possibile, per determinare il cut-off minimo di stimolazione, utile per definire l'attività di malattia e la risposta alla terapia^{7,10,65}. Va comunque sottolineato che in 1/3 dei casi i test risultano negativi¹¹. Nello stesso soggetto possono coesistere diversi tipi di orticaria inducibile; in tal caso i vari trigger andrebbero testati in sequenza^{7,11}. Antistaminici e corticosteroidi devono essere interrotti rispettivamente 3 e 7 giorni prima del test. Gli stimoli devono essere applicati in zone che non sono state interessate da pomfi nelle ultime 24 ore, per evitare una risposta ridotta a causa della refrattarietà locale temporanea.

Allergia

Una reazione IgE-mediata ad alimenti o farmaci può essere considerata una potenziale causa di OC quando la reazione si sviluppa entro 1-2 ore al massimo dall'esposizione all'ipotetico agente trigger e va incontro a risoluzione entro poche ore dal contatto con lo stesso. Per quanto riguarda l'ipersensibilità ai FANS, i sintomi possono verificarsi entro 24 ore. Qualora l'intervallo di tempo tra l'esposizione all'allergene e l'insorgenza dell'orticaria sia diverso, le reazioni IgE-mediate possono essere scartate e non devono essere eseguiti test volti a escludere una allergia ad alimenti o farmaci (prick

test cutanei, IgE specifiche sieriche, TPO)^{7,43,66,67}. Diete senza coloranti, additivi e altri pseudoallergeni contenuti negli alimenti e nei farmaci dovrebbero essere consigliate solo nei casi, del tutto eccezionali, in cui si possa sospettare una relazione tra la loro assunzione e l'insorgenza dei sintomi. Se la dieta è efficace, è necessario un TPO per stabilire la diagnosi.

Infezioni

I test diagnostici per le malattie infettive devono essere eseguiti solo quando vi è un sospetto basato sulla storia clinica o sui test di laboratorio, in quanto il tasso di risoluzione dell'OC dopo l'eradicazione dell'agente infettivo è tipicamente basso^{8,10,22,23,36,44}. Vi sono prove deboli che i test di laboratorio per i parassiti vadano eseguiti in pazienti con storia di dolore addominale^{23,36}, infestazioni precoci, permanenza in regioni a rischio, eosinofilia inspiegabile³². Nei pazienti con OC, un'infestazione parassitaria non è associata ad AE, elevati livelli di IgE totali, rialzo della PCR, prick test positivi, ASST positivo²³.

Autoimmunità

L'ASST va considerato un test di screening per la presenza di autoanticorpi sierici, ma non è consigliabile eseguirlo di routine nei bambini con OC. È stata osservata una positività di questo test in una percentuale variabile di casi, stimata intorno al 20-50% dei bambini con OC^{15-17,19,25}. L'APST negli adulti con OC ha dimostrato

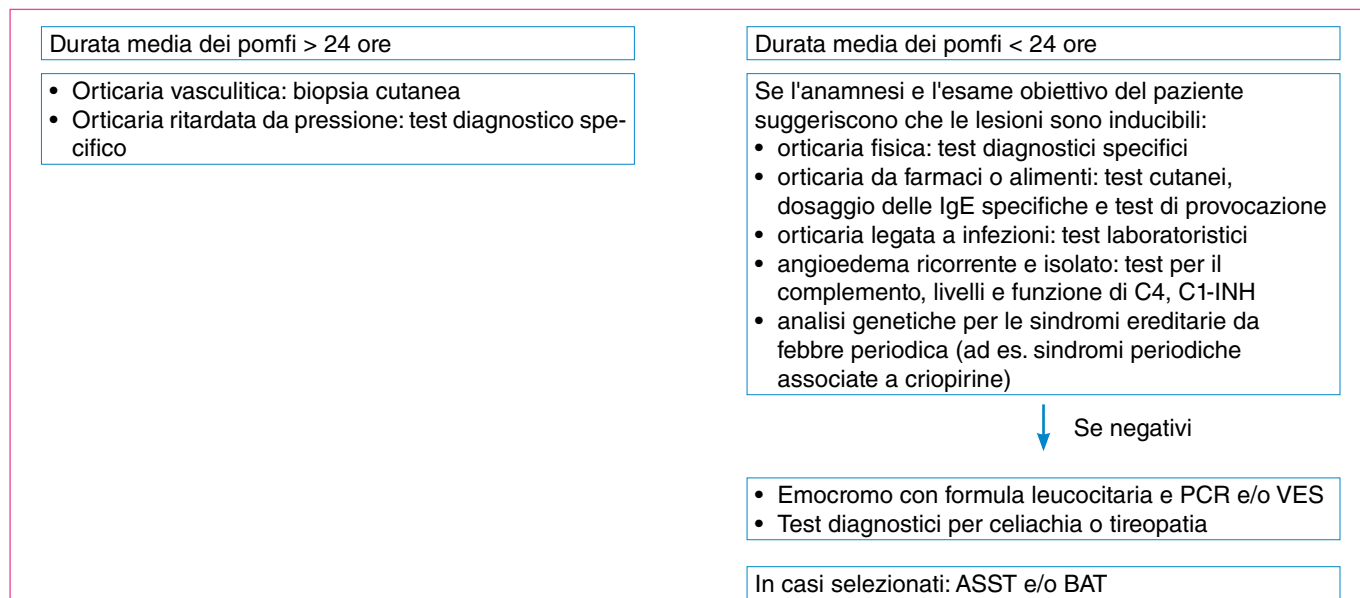


FIGURA 1. Algoritmo diagnostico dell'orticaria cronica.

una maggior frequenza di positività rispetto all'ASST⁵³, ma esistono pochissimi dati nel bambino. Gli anticorpi IgG circolanti funzionanti contro il recettore ad alta affinità delle IgE (FcεR1α) e contro le stesse IgE possono essere misurati *in vitro* mediante BHRA o BAT, test questi comunque scarsamente standardizzati. È anche possibile utilizzare il Western Blot o l'ELISA, test immunologici non commercializzati, costosi, dotati di bassa specificità e sensibilità e non in grado di differenziare tra autoanticorpi funzionali e non funzionali^{15,51}. Nei bambini c'è una concordanza dell'83% tra ASST e BHRA, ma viene descritta una minore accuratezza diagnostica dell'ASST rispetto a BHRA²⁵, poiché il rilascio di istamina è promosso sia da IgG che da fattori sierici. Pertanto, l'ASST va considerato espressione solo di autoreattività, e non della presenza di autoanticorpi funzionali. Nessuno di questi test consente di formulare una diagnosi certa di OC autoimmune. Pertanto, è stata proposta come gold standard diagnostico di OC autoimmune la presenza di un test biologico positivo (BHRA, BAT con espressione di CD63), in associazione alla positività dell'ASST e di un test immunoenzimatico⁵³. Però la negatività dell'ASST esclude una patogenesi autoimmune anche nei pazienti con BHRA o BAT positivi^{15,25}. Da un punto di vista clinico, nei bambini con OC, ci sono dati contrastanti sull'associazione tra ASST positivo e gravità dell'OC, decorso temporale o risposta al trattamento¹⁷. Negli adulti, non è chiaro se la negativizzazione dell'ASST si verifica quando la OC si risolve^{53,54}. Pertanto, l'ASST non andrebbe eseguito di routine. Nel BAT, alti livelli di espressione di CD63 sono associati a un più alto punteggio di attività dell'orticaria 7 (UAS7), sebbene con bassa sensibilità e specificità⁵⁵.

Iter diagnostico

Nei bambini con OC spontanea, in rapporto all'anamnesi e all'esame obiettivo, va attentamente considerata l'opportunità di eseguire alcuni esami ematici volti a ricercare patologie infiammatorie e non in atto (emocromo, PCR, VES) o escludere malattie autoimmuni. Una task force italiana sulla OC in età pediatrica¹¹ ha proposto l'iter diagnostico riportato in Figura 1. In essa viene distinto il percorso diagnostico in base alla durata del pomfo: se le singole lesioni sono fisse e non migranti e durano quindi più di 24 ore ed è esclusa l'orticaria ritardata da pressione, può essere necessaria una biopsia cutanea per confermare la diagnosi di orticaria vasculitica. Se invece il singolo pomfo dura meno di 24 ore, vanno considerate le seguenti possibilità:

a) in caso di anamnesi o caratteristiche cliniche indica-

tive di cause sottostanti (fattori fisici, farmaci, alimenti, additivi, infezioni, malattie autoimmuni) devono essere eseguiti test diagnostici specifici. Il dermografismo, tuttavia, dovrebbe essere ricercato in tutti i bambini con OC;

- in caso di AE isolato ricorrente, senza alcuna caratteristica clinica o storia di malattie associate, dovrebbe essere escluso l'AE ereditario;
- quando sussiste il sospetto di una malattia genetica, dovrebbe essere analizzato il gene della criopirina;
- nei restanti casi, i bambini potrebbero essere sottoposti a ulteriori test, tra cui emocromo, VES, PCR per rassicurare i genitori sulla benignità della condizione clinica; FT4, TSH, anticorpi anti-microsomi, anticorpi anti-tireoglobulina e anti-tireoperossidasi, anti-TTG IgA per identificare l'associazione con malattie autoimmuni. In generale, i bambini con OC dovrebbero essere sottoposti a screening per celiachia e malattie tiroidee, anche in assenza di sintomi specifici^{1,2,22,56,58,59}. È stato inoltre consigliato di monitorare i pazienti con OC perché possono sviluppare ipotiroidismo o positività degli anticorpi anti-tiroide⁸ nel tempo. In bambini con storia clinica ed esame obiettivo negativi, non è consigliabile quindi indagare sulla presenza di malattie autoimmuni o tumori, poiché questa associazione è riportata del tutto eccezional-

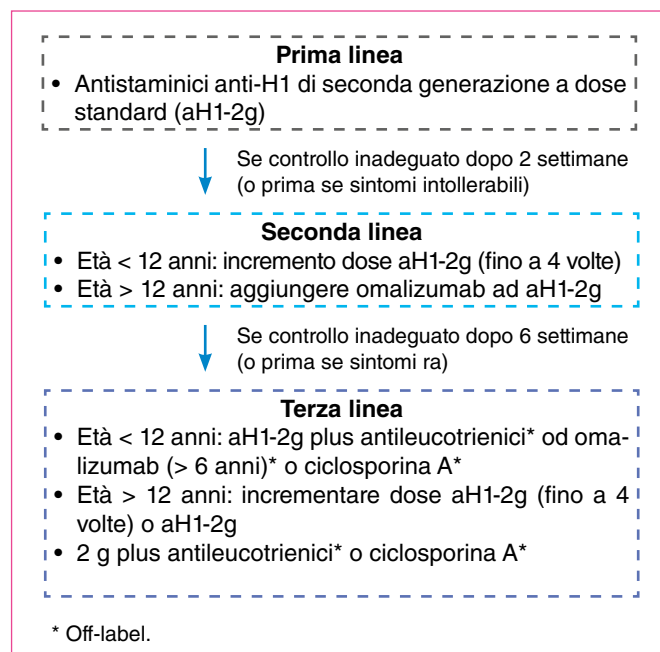


FIGURA 2. Step terapeutici dell'orticaria cronica in età pediatrica.

Tabella II. Test diagnostici per orticaria cronica inducibile ^{7,66}.

Tipo di orticaria	Sede	Test	Tempo di lettura dei risultati
Dermografismo	Superficie volare dell'avambraccio o superficie del dorso	Strofinare con un oggetto smussato e liscio (penna, dermografometro, 36 g/mm ²)	10 minuti
Orticaria da freddo	Superficie volare dell'avambraccio	Cubetto di ghiaccio in plastica o pellicola sottile applicato per 5 minuti; TempTest®	10 minuti
Orticaria da calore	Superficie volare dell'avambraccio	Fonte di calore a 45°C (ad es. TempTest®, getto d'acqua calda) per 5 minuti	10 minuti
Orticaria ritardata da pressione	Schiena o coscia Superficie volare dell'avambraccio	Peso sul braccio o spalle (zaino da 7 kg) per 15 minuti. Ricerca con dermografometro 100 g/mm ² per 70 secondi	6 ore (0,5-12 ore)
Orticaria solare	Zone non fotoesposte: glutei	UVA (6 J/cm ²), UVB (60 mJ/cm ²), luce diretta	10 minuti
Orticaria vibratoria/angioedema	Superficie volare dell'avambraccio	Vortex per 5 minuti a 1.000 giri al minuto	10 minuti
Orticaria colinergica		Esercizio (corsa libera o tapis roulant o cyclette) per 15-30 minuti Immersione del corpo o del braccio in acqua a 42°C per ≥ 15 minuti dopo incremento della temperatura del corpo ≥ 1°C o più alta rispetto alla temperatura basale	Durante il test e 10 minuti dopo la fine
Orticaria acquagenica	Tronco	Comprese con acqua a 35-37°C per 20-30 minuti	Alla fine del test
Orticaria da contatto	Schiena o avambraccio	Prick test cutanei Patch test	15 minuti 15 minuti - 48-72 ore

mente in età pediatrica e, nel contempo, è riportata la inutilità di work-up allargati ^{22,23,58};

- e) ASST e BAT non dovrebbero essere eseguiti di routine, ma a scopo di ricerca per comprendere meglio la patogenesi.

Diagnosi differenziale

L'OC può essere distinta da alcune malattie genetiche o acquisite rientranti nella diagnosi differenziale, in base alle caratteristiche cliniche e, in alcuni casi, al risultato dei determinati test diagnostici (Tab. II) ^{61,62,68-72}. Infatti, lesioni simil-pomfoidi possono essere riscontrate in molte condizioni acquisite o ereditarie, con diversi meccanismi patogenetici, come l'orticaria papulare, la mastocitosi, alcune vasculiti e alcune rare sindromi genetiche. I pomfi devono essere differenziati anche da altre lesioni elementari, come le papule. Gli eventi avversi isolati ricorrenti dovrebbero essere distinti dall'angioedema me-

diato dalla bradichinina, dall'edema ipoproteinemico e da alcuni tumori. Una valutazione della morfologia delle lesioni, della durata e dei segni e sintomi associati porta a un'ipotesi diagnostica che deve essere confermata o meno dai test diagnostici elencati nella Tabella III. In particolare, l'orticaria vasculitica e le criopirinopatie possono essere differenziate dalle OC comuni a causa del loro diverso aspetto macroscopico, l'istologia, l'evoluzione clinica delle lesioni e la risposta alla terapia (Tab. III).

Biomarker e monitoraggio della gravità

Attualmente non esistono score di gravità validati per l'OC spontanea in età pediatrica, tuttavia nella pratica clinica è possibile utilizzare i punteggi degli adulti. L'*Urticaria Activity Score* (UAS7) ⁷ è il più utilizzato per autovalutare l'attività di malattia, il suo impatto sulla qualità della vita e la risposta alla terapia ed è utile se controlla-

Tabella III. Diagnosi differenziale dell'orticaria cronica.

Patologia	Criteri clinici	Dati laboratoristici e strumentali	Criteri diagnostici
Mastocitosi	<ul style="list-style-type: none"> Macule, papule rotonde o ovali, brunastre, da pochi mm a 2 cm di diametro. Le lesioni diventano eritematose e gonfie dopo la stimolazione meccanica (segno di Darier). Asintomatico, raramente lieve prurito. Le forme sistemiche sono associate a flushing, respiro sibilante, dolore addominale, diarrea, sincope 	<ul style="list-style-type: none"> Possibile aumento della triptasi sierica in fase intercritica (mastocitosi sistemica) Possibile eosinofilia (mastocitosi cutanea e sistemica) Possibile citopenia (mastocitosi sistemica) 	<ul style="list-style-type: none"> Storia clinica Caratteristiche cliniche; segno di Darier In rari casi, biopsia cutanea
Orticaria papulare (strofulo; dermatite papulare pediatrica)	<ul style="list-style-type: none"> Papule eritematose di pochi mm di diametro sulle aree esposte (viso, arti), isolate o confluenti, talvolta con vescicole superiormente, raramente pruriginose. Lunga persistenza. Risoluzione spontanea 	Nessuno	<ul style="list-style-type: none"> Storia clinica, contatto con agenti in giardino, prati, animali Caratteristiche cliniche
Orticaria vasculitica normocomplementica	<ul style="list-style-type: none"> Lesioni papulose eritemato-purpuriche che non impallidiscono alla pressione delle dita, con durata > 24 ore, risoluzione con iperpigmentazione secondaria. Dolore e/o sensazione di bruciore, a volte prurito. Può essere associata a febbre, artralgia, petecchie 	<ul style="list-style-type: none"> Emocromo con formula leucocitaria Incremento degli indici di infiammazione, ANA, anticorpi anti-DNAs, positività al fattore reumatoide Mutazione di IL3 DNasi 	<ul style="list-style-type: none"> Storia clinica Biopsia cutanea (vasculite leucocitoclastica)
Ipocomplementica	<ul style="list-style-type: none"> Febbre, artralgia, petecchie Associazione con LES 	<ul style="list-style-type: none"> Ipocomplementemia (C1q, C3, C4) Elevato valore di VES Positività a ANA, anti-DNAs anticorpi, fattore reumatoide 	<ul style="list-style-type: none"> Storia clinica. Orticaria per oltre 6 mesi Sintomi sistemici Biopsia cutanea (vasculite leucocitoclastica)
Sindrome di McDuffie con anticorpi anti-C1q	<ul style="list-style-type: none"> Orticaria da più di 6 mesi accompagnata da artrite, artralgia, malattia polmonare, uveite, episclerite, glomerulonefrite 	<ul style="list-style-type: none"> C1q, C3, C4; Ab anti-C1q 	<ul style="list-style-type: none"> Storia clinica. Orticaria per oltre 6 mesi Sintomi sistemici Biopsia cutanea (vasculite leucocitoclastica) Anticorpi anti-C1q
Criopirinopatie (CAPS)		<ul style="list-style-type: none"> Incremento di VES, PCR, anemia, leucocitosi neutrofila, assenza di autoanticorpi 	<p>Più di 2 marker tra: rash orticarioide; esacerbazioni con freddo/stress; ipoacusia neurosensoriale; artralgia/artrite, mialgia; meningite asettica cronica; anomalie scheletriche (crescita eccessiva di epifisi e osso frontale)</p> <p>+ aumento dei marker di infiammazione; amiloide A sierica - diagnosi molecolare (NLRP3, NLRP12)</p>

(continua)

Tabella III (segue). Diagnosi differenziale dell'orticaria cronica.

Patologia	Criteri clinici	Dati laboratoristici e strumentali	Criteri diagnostici
3 differenti fenotipi: <ul style="list-style-type: none"> • sindrome familiare autoinfiammatoria da freddo (FCAS) • sindrome di Muckle-Wells • malattia infiammatoria multisistemica a esordio neonatale (NOMID) o sindrome cronica infantile neurologica cutanea articolare (CINCA) 	<ul style="list-style-type: none"> • Mutazioni autosomiche dominanti de novo • Esordio precoce nei primi mesi di vita • Placche eritematose o papule che scompaiono entro 24 ore, senza prurito • Esantema, febbre, artralgia e congiuntivite dopo 1-2 ore di esposizione al freddo, di durata < 24 ore • Artralgia o artrite periodica, congiuntivite, amiloidosi secondaria generalizzata, sordità neurosensoriale • Eruzione maculo-papulare simil pomfoide, febbre non costante, ritardo di crescita, ipoacusia neurosensoriale progressiva, uveite, neurite ottica fino alla cecità, sintomi articolari variabili, difetti non prevedibili di crescita delle ossa lunghe, meningite cronica, cefalea cronica, disabilità intellettiva 	<ul style="list-style-type: none"> • Risposta negativa alla prova del freddo 	
Sindrome periodica associata al recettore di TNF 1 (TRAPS)		<ul style="list-style-type: none"> • Leucocitosi neutrofila, incremento di VES, PCR e amiloide sierica; recettore solubile del TNF 	<ul style="list-style-type: none"> • Storia clinica. Mutazione del gene del TNFRSF1A
Angioedema mediato dalla bradichinina	<ul style="list-style-type: none"> • Mutazione autosomica dominante o de novo • Angioedema isolato di durata superiore alle 24 ore; nessun prurito; a volte coinvolgimento gastrointestinale o respiratorio • Nessuna risposta agli antistaminici • Da difetto quantitativo o funzionale di C1-INH 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuzione dei livelli di C4 • Diminuzione di C1-INH nel primo tipo • C1-INH e C4 raggiungono i livelli dei soggetti adulti a 2-3 anni di età 	<ul style="list-style-type: none"> • Storia clinica. Assunzione di ACE-inibitori • Livelli di C4 • Determinazione quantitativa e funzionale del C1 INH • Mutazioni del gene SERPING 1
Edema ipoproteinemico	<ul style="list-style-type: none"> • Edema periferico, accumulo di liquido nelle cavità sierose. Diarrea, scarso accrescimento. Deficit nutrizionale 	<ul style="list-style-type: none"> • Elettroforesi delle sieroproteine 	<ul style="list-style-type: none"> • Storia clinica • Sintomi sistemici • Ipoalbuminemia
Linfomi e tumori testa-collo	<ul style="list-style-type: none"> • Tumefazione locale 	<ul style="list-style-type: none"> • Imaging (RX, TC, RMN) • VES, LDH, elettroforesi delle sieroproteine 	<ul style="list-style-type: none"> • Storia clinica • Biopsia

Tabella IV. Punteggio settimanale dell'attività dell'orticaria (UAS 7).

Giorno	Score pomfi/24H				Score prurito/24H				Somma
	Nessuno	< 20	20-50	> 50	Assente	Lieve	Moderato	Severo	
1	0	1	2	3	0	1	2	3
2	0	1	2	3	0	1	2	3
3	0	1	2	3	0	1	2	3
4	0	1	2	3	0	1	2	3
5	0	1	2	3	0	1	2	3
6	0	1	2	3	0	1	2	3
7	0	1	2	3	0	1	2	3

to durante le visite di follow-up. Ne è stato anche proposto l'uso nel bambino, adattandolo anche alla superficie corporea²⁰. L'UAS7 è la somma dei punteggi dei sintomi giornalieri durante un periodo di 7 giorni consecutivi¹⁹. UAS7 permette quindi di classificare la gravità della OC spontanea in grave (28-42), moderata (16-27), lieve (7-15), ben controllata (1-6), assente (0), e di definire la risposta al trattamento (Tab. IV).

Altri punteggi validati negli adulti sono: *Angioedema Activity Score* per valutare l'AE, *Orticaria Control Test* per valutare il controllo della malattia⁷⁵⁻⁷⁶. Vari biomarker sono stati proposti nell'adulto come indicatori di severità di malattia o di scarsa risposta alla terapia nell'OC, tra cui la PCR, il volume piastrinico medio, il D-dimero, gli F1+2, il numero dei basofili, l'espressione sulla membrana del basofilo del CD203c, i livelli di alcune citochine (IL-17, IL-33) nel siero e i polimorfismi del gene FCER1A^{77,78}. Nel bambino esistono solo pochissimi dati. Alcuni autori hanno osservato una maggior durata di malattia in bambini con UAS più elevato all'esordio⁷⁶. D'altro canto, è stata riportata paradossalmente una ridotta espressione di alcuni marker di attivazione del basofilo (CD63) in bambini con OC spontanea con durata più breve²⁰.

Terapia

La terapia dell'OC prevede, in prima istanza, l'eliminazione o l'allontanamento dell'eventuale fattore trigger, quando presente (Fig. 2). La dieta di eliminazione per additivi alimentari o pseudoallergeni può essere tentata solo nei rarissimi casi in cui sia presente un'anamnesi suggestiva; essa deve essere comunque immediatamente sospesa in caso di inefficacia. In questi casi è comunque opportuno che gli effetti della dieta vengano validati attraverso un diario alimentare e la compilazione di uno score di attività della malattia prima, durante e

dopo il periodo di dieta. La terapia dell'eventuale patologia tiroidea o della celiachia associata all'OC non sempre incide sull'andamento dei sintomi¹¹.

Il trattamento di prima scelta dell'OC è costituito da antistaminici anti-H1 di 2^a generazione (aH1-2g), in grado di assicurare un sollievo sintomatico in molti pazienti e una migliore qualità di vita. Questi farmaci rispetto agli anti-H1 di 1^a generazione presentano una maggiore durata d'azione e un migliore profilo di sicurezza, esercitando una minore azione anti-serotoninergica e anti-alfa adrenergica e minori effetti indesiderati, tra cui quelli sull'appetito, sulla regolazione dei liquidi corporei e sul peso, e, soprattutto, sul SNC e sull'intervallo QT^{21,79}. Diversi trial hanno riportato l'efficacia degli aH1-2g nell'OC. Quelli autorizzati in età pediatrica sono: desloratadina al di sopra di 1 anno di età; cetirizina, levocetirizina, loratadina, e rupatadina oltre i 2 anni; bilastina al di sopra dei 6 anni; ebastina e fexofenadina dopo i 12 anni di età⁸⁰. Gli aH1-2g sono in genere ben tollerati^{81,82}, a eccezione di astemizolo e terfenadina, che possono presentare cardiotoxicità in caso di assunzione contemporanea di ketoconazolo o eritromicina. La terapia antistaminica deve essere condotta per 1-2 settimane e, se efficace, va valutata la necessità di proseguirla ogni 3-6 mesi. Le prescrizioni off-label di alcuni antistaminici sono ben documentate in letteratura. La levocetirizina ha mostrato un buon profilo di sicurezza e tollerabilità in alcuni trial clinici condotti in bambini di 6-11 mesi e 1-5 anni; infatti, è stata approvata dalla FDA per il trattamento dell'OC spontanea non complicata in bambini di età \geq 6 mesi⁸². Altri studi hanno rilevato una buona tollerabilità della cetirizina e della levocetirizina somministrate a posologia raddoppiata in bambini di età compresa tra 12-24 mesi affetti da dermatite atopica^{82,83}. È auspicabile disporre in futuro di ulteriori trial clinici che possano rendere i dati

applicabili a tutta la popolazione pediatrica ed essere recepiti dalle autorità regolatorie del farmaco. L'uso degli antistaminici di 1^a generazione non è più raccomandato⁸⁴ per i rilevanti effetti collaterali (sedazione, secchezza delle fauci, cefalea, visione offuscata, glaucoma e ritenzione urinaria⁷⁹). Una recente revisione sistematica ha valutato l'efficacia di diversi antistaminici impiegati a posologia standard nel trattamento dell'OC, non rilevando tra le diverse molecole differenze di efficacia nel controllo dei sintomi. Nell'OC qualora l'aH1-2g a dosaggio standard non risulti efficace nel controllo della malattia nell'adulto è approvato l'utilizzo di dosi maggiori, fino a quattro volte la dose standard, senza effetti collaterali di rilievo. Alcuni studi condotti in adolescenti di età >12 anni hanno mostrato l'efficacia e la sicurezza della dose quadruplicata rispetto a quella standard di cetirizina, fexofenadina, bilastina, ebastina, desloratadina nell'OC⁸⁵ e di desloratadina, rupatadina e bilastina nell'orticaria da freddo^{86,87}, pertanto tale strategia terapeutica viene accettata in questa fascia di età. Nei bambini <12 anni, pur mancando studi di efficacia, l'aumento della dose può essere preso in considerazione dalla dimostrazione della sicurezza almeno del raddoppio di dose in ampi studi controllati¹¹. Pochi lavori hanno valutato la terapia di associazione tra anti-H1 e anti-H2 o tra diversi aH1-2g a posologia standard o ad alte dosi. Una revisione sistematica conclude che non vi siano basi per raccomandare tale condotta prescrittiva, sebbene ciò si verifichi talora nella pratica clinica⁷⁹.

Nei casi non responsivi alla terapia con aH1-2g, la seconda linea di intervento è rappresentata dall'utilizzo dell'omalizumab in aggiunta all'antistaminico. L'omalizumab nell'OC si è dimostrato sicuro ed efficace in diversi trial clinici condotti in soggetti adulti o adolescenti >12 anni, per cui in Italia ne è autorizzato l'impiego nel paziente in età adolescenziale con OC spontanea non responsiva a terapia antistaminica a dosaggio approvato per età⁸⁸. Si tratta di un anticorpo monoclonale umanizzato anti-IgE, che agisce legandosi in modo specifico alle IgE circolanti e impedendone il loro legame con il recettore FcεR1α a livello di mastociti e basofili, modulando al tempo stesso l'attività del recettore e impedendo pertanto la attivazione del mastocito. Ne risulta una riduzione del livello di IgE sieriche, dell'espressione del FcεR1α e del rilascio di mediatori. Una recente revisione, comprendente 10 studi su un totale di 16 pazienti, ha evidenziato l'efficacia e la sicurezza dell'omalizumab in pazienti <12 anni nell'OC⁸⁹. È riportata l'efficacia dell'omalizumab tanto nelle forme di OC spontanea quanto in quelle induci-

bili e, tra queste, in particolare dermografismo sintomatico, orticaria da freddo, orticaria solare⁹⁰. La terza linea di intervento, nei soggetti che non rispondono al trattamento, è rappresentata dall'impiego della ciclosporina in aggiunta all'antistaminico, ma il suo utilizzo è limitato a causa dei possibili effetti collaterali¹¹. Un'altra opzione proposta da alcuni studi sull'adulto è rappresentata dall'aggiunta agli aH1-2g del montelukast, che presenta un eccellente profilo di sicurezza⁹¹, tuttavia il livello di evidenza per la sua efficacia è basso⁷. Gli steroidi orali nell'OC possono essere utilizzati nelle riacutizzazioni come farmaco di emergenza per brevi cicli (3-7 giorni)¹¹. Non esistono studi nell'OC in età pediatrica sull'utilizzo di altri farmaci, di cui esistono sporadiche segnalazioni nell'adulto, quali metotrexate, sulfasalazina, interferon, plasmaferesi, fototerapia, immunoglobuline ev, danazolo, warfarin, ac. tranexamico, idrossiclorochina, rituximab, eparina, anakinra, antiTNF alfa, colchicina, ecc.^{6,8,11}.

Bibliografia

- Levy Y, Segal N, Weintrob N, et al. Chronic urticaria: association with thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 2003;88:517-519. <https://doi.org/10.1136/adc.88.6.517>
- Caminiti L, Passalacqua G, Magazzù G, et al. Chronic urticaria and associated coeliac disease in children: a case-control study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:428-432. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00309.x>
- Hoffman WH, Helman SW, Sekul E, et al. Lambert-Eaton Myasthenic syndrome in a child with an autoimmune phenotype. *Am J Med Genet A* 2003;119A:77-80. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20022>
- Church MK, Weller K, Stock P, et al. Chronic spontaneous urticaria in children: itching for insight. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:1-8. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2010.01120.x>
- Beattie PE, Lewis-Jones MS. A comparative study of impairment of quality of life in children with skin disease and children with other chronic childhood diseases. *Br J Dermatol* 2006;155:145-151. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07185.x>
- Powell RJ, Leech SC, Till S, et al.; British Society for Allergy and Clinical Immunology. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema. *Clin Exp Allergy* 2015;45:547-565. <https://doi.org/10.1111/cea.12494>
- Zuberbier T, Abdul Latiff AH, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* 2022;77:734-766. <https://doi.org/10.1111/all.15090>
- Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1270-1277. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.02.036>
- Cetinkaya PG, Soyer O, Esenboga S, et al. Predictive fac-

- tors for progression to chronicity or recurrence after the first attack of acute urticaria in preschool-age children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2019;47:484-490.
- 10 Magerl M, Altrichter S, Borzova E, et al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias—The EAACI/GA2LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision. *Allergy* 2016;71:780-802. <https://doi.org/10.1111/all.12884>
 - 11 Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr* 2019;45:101. <https://doi.org/10.1186/s13052-019-0695-x>
 - 12 Fricke J, Ávila G, Keller T, et al. Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: systematic review with meta-analysis. *Allergy* 2020;75:423-432. <https://doi.org/10.1111/all.14037>
 - 13 Maurer M, Eyerich K, Eyerich S, et al. Urticaria: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol* 2020;181:321-333. <https://doi.org/10.1159/000507218>
 - 14 Harris A, Twarog FJ, Geha RS. Chronic urticaria in childhood: natural course and etiology. *Ann Allergy* 1983;51:161-165.
 - 15 Du Toit G, Prescott R, Lawrence P, et al. Autoantibodies to the high-affinity IgE receptor in children with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:341-344. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61245-8](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61245-8)
 - 16 Sahiner UM, Civelek E, Tuncer A, et al. Chronic urticaria: etiology and natural course in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:224-230. <https://doi.org/10.1159/000322349>
 - 17 Chansakulporn S, Pongpreuksa S, Sangacharoenkit P, et al. The natural history of chronic urticaria in childhood: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:663-668. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.05.069>
 - 18 Eser I, Yologlu N, Baydemir C, et al. The predictive factors for remission of chronic spontaneous urticaria in childhood: Outcome from a prospective study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016;44:537-541. <https://doi.org/10.1016/j.aller.2016.04.011>
 - 19 Yilmaz A, Karaatmaca B, Cetinkaya PG, et al. The persistence of chronic spontaneous urticaria in childhood is associated with the urticaria activity score. *Allergy Asthma Proc* 2017;38:136-142. <https://doi.org/10.2500/aap.2017.38.4029>
 - 20 Netchiporouk E, Sasseville D, Moreau L, et al. Evaluating comorbidities, natural history, and predictors of early resolution in a cohort of children with chronic urticaria. *JAMA Dermatol* 2017;153:1236-1242. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.3182>
 - 21 Hiragun M, Hiragun T, Mihara S, et al. Prognosis of chronic spontaneous urticaria in 117 patients not controlled by a standard dose of antihistamine. *Allergy* 2013;68:229-235. <https://doi.org/10.1111/all.12078>
 - 22 Caffarelli C, Cuomo B, Cardinale F, et al. Aetiological factors associated with chronic urticaria in children: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2013;93:268-272. <https://doi.org/10.2340/00015555-1511>
 - 23 Azkur D, Civelek E, Toyran M, et al. Clinical and etiologic evaluation of the children with chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2016;37:450-457. <https://doi.org/10.2500/aap.2016.37.4010>
 - 24 Arik Yilmaz E, Karaatmaca B, Sackesen C, et al. Parasitic infections in children with chronic spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;171:130-135. <https://doi.org/10.1159/000450953>
 - 25 Brunetti L, Francavilla R, Miniello VL, et al. High prevalence of autoimmune urticaria in children with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:922-927. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.07.042>
 - 26 Khakoo G, Sofianou-Katsoulis A, Perkin MR, et al. Clinical features and natural history of physical urticaria in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:363-366. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00667.x>
 - 27 Abajian M, Mlynek A, Maurer M. Physical urticaria. *Curr Allergy Asthma Rep* 2012;12:281-287. <https://doi.org/10.1007/s11882-012-0269-0>
 - 28 Abajian M, Schoepke N, Altrichter S, et al. Physical urticarias and cholinergic urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:73-88. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2013.09.010>
 - 29 Sánchez-Borges M, González-Aveledo L, Caballero-Fonseca F, et al. Review of physical urticarias and testing methods. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17:51. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0722-1>
 - 30 Yücel MB, Ertas R, Türk M, et al. Food-dependent and food-exacerbated symptomatic dermographism: New variants of symptomatic dermographism. *J Allergy Clin Immunol* 2022;149:788-790. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.07.030>
 - 31 Wedi B, Raap U, Wiczorek D, et al. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5:10. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-5-10>
 - 32 Kolkhir P, Balakirski G, Merk HF, et al. Chronic spontaneous urticaria and internal parasites—a systematic review. *Allergy* 2016;71:308-322. <https://doi.org/10.1111/all.12818>
 - 33 Altrichter S, Hawro T, Liedtke M, et al. In chronic spontaneous urticaria, IgE against staphylococcal enterotoxins is common and functional. *Allergy* 2018;73:1497-1504. <https://doi.org/10.1111/all.13381>
 - 34 Nabizadeh E, Jazani NH, Bagheri M, et al. Association of altered gut microbiota composition with chronic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;119:48-53. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.05.006>
 - 35 Shakouri A, Compalati E, Lang DM, et al. Effectiveness of *Helicobacter pylori* eradication in chronic urticaria: evidence-based analysis using the grading of recommendations assessment, development, and evaluation system. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:362-369. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32833c79d7>
 - 36 Casero RD, Mongi F, Sánchez A, et al. Blastocystis and urticaria: Examination of subtypes and morphotypes in an unusual clinical manifestation. *Acta Trop* 2015;148:156-161. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.05.004>

- ³⁷ López-Sáez MP, Zubeldia JM, Caloto M, et al. Is Anisakis simplex responsible for chronic urticaria? *Allergy Asthma Proc* 2003;24:339-345.
- ³⁸ Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, et al. Association between urticaria and virus infections: a systematic review. *Allergy Asthma Proc* 2016;37:18-22. <https://doi.org/10.2500/aap.2016.37.3915>
- ³⁹ Pollack K, Zlotoff BJ, Borish LC, et al. α -Gal syndrome vs chronic urticaria. *JAMA Dermatol* 2019;155:115-116. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.3970>
- ⁴⁰ Asero R. Chronic urticaria caused by allergy to peach lipid transfer protein. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;23:208-209.
- ⁴¹ Kowalski ML, Woessner K, Sanak M. Approaches to the diagnosis and management of patients with a history of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related urticaria and angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:245-251. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.06.021>
- ⁴² Cavkaytar O, Arik Yilmaz E, Buyuktiryaki B, et al. Challenge-proven aspirin hypersensitivity in children with chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2015;70:153-160. <https://doi.org/10.1111/all.12539>
- ⁴³ Caffarelli C, Franceschini F, Caimmi D, et al. SIAIP position paper: provocation challenge to antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs in children. *Ital J Pediatr* 2018;44:147. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0589-3>
- ⁴⁴ Rajan JP, Simon RA, Bosso JV. Prevalence of sensitivity to food and drug additives in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:168-171. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2013.10.002>
- ⁴⁵ Magerl M, Pisarevskaja D, Scheufele R, et al. Effects of a pseudoallergen-free diet on chronic spontaneous urticaria: a prospective trial. *Allergy* 2010;65:78-83. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02130.x>
- ⁴⁶ Wagner N, Dirk D, Peveling-Oberhag A, et al. A Popular myth - low-histamine diet improves chronic spontaneous urticaria - fact or fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:650-655. <https://doi.org/10.1111/jdv.13966>
- ⁴⁷ Confino-Cohen R, Chodick G, Shalev V, et al. Chronic urticaria and autoimmunity: associations found in a large population study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1307-1313. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.01.043>
- ⁴⁸ Bar-Sela S, Reshef T, Mekori YA. IgE antithyroid microsomal antibodies in a patient with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1216-1217. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(99\)70204-6](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70204-6)
- ⁴⁹ Altrichter S, Peter HJ, Pisarevskaja D, et al. IgE mediated autoallergy against thyroid peroxidase - a novel pathomechanism of chronic spontaneous urticaria? *PLoS One*. 2011;6:e14794. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014794>
- ⁵⁰ Schmetzer O, Lakin E, Topal FA, et al. IL-24 is a common and specific autoantigen of IgE in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2018;142:876-82. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.10.035>
- ⁵¹ Hide M, Francis DM, Grattan CE, et al. Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. *N Engl J Med* 1993;328:1599-1604. <https://doi.org/10.1056/NEJM199306033282204>
- ⁵² Altrichter S, Zampeli V, Ellrich A, et al. IgM and IgA in addition to IgG autoantibodies against FcεR1a are frequent and associated with disease markers of chronic spontaneous urticaria. *Allergy* 2020;75:3208-3215. <https://doi.org/10.1111/all.14412>
- ⁵³ Konstantinou GN, Asero R, Maurer M, et al. EAACI/GA(2) LEN task force consensus report: the autologous serum skin test in urticaria. *Allergy* 2009;64:1256-1268. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02132.x>
- ⁵⁴ Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, et al. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1113-1117. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.12.1343>
- ⁵⁵ Netchiporouk E, Moreau L, Rahme E, et al. Positive CD63 basophil activation tests are common in children with chronic spontaneous urticaria and linked to high disease activity. *Int Arch Allergy Immunol* 2016;171:81-88. <https://doi.org/10.1159/000451084>
- ⁵⁶ Schoepke N, Asero R, Ellrich A, et al. Biomarkers and clinical characteristics of autoimmune chronic spontaneous urticaria: results of the PURIST study. *Allergy* 2019;74:2427-2436. <https://doi.org/10.1111/all.13949>
- ⁵⁷ Ludvigsson JF, Lindelöf B, Rashtak S, et al. Does urticaria risk increase in patients with celiac disease? A large population-based cohort study. *Eur J Dermatol* 2013;23:681-687. <https://doi.org/10.1684/ejd.2013.2158>
- ⁵⁸ Kolkhir P, Pogorelov D, Olisova O, et al. Comorbidity and pathogenic links of chronic spontaneous urticaria and systemic lupus erythematosus - a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2016;46:275-287. <https://doi.org/10.1111/cea.12673>
- ⁵⁹ Ben-Shoshan M, Blinderman I, Raz A. Psychosocial factors and chronic spontaneous urticaria: a systematic review. *Allergy* 2013;68:131-141. <https://doi.org/10.1111/all.12068>
- ⁶⁰ Hergüner S, Kiliç G, Karakoç S, et al. Levels of depression, anxiety and behavioural problems and frequency of psychiatric disorders in children with chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 2011;164:1342-1347. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.10138.x>
- ⁶¹ Krause K, Grattan CE, Bindslev-Jensen C, et al. How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy* 2012;67:1465-1474. <https://doi.org/10.1111/all.12030>
- ⁶² Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Tyrrell PN, et al. Diagnostic criteria for cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Ann Rheum Dis* 2017;76:942-947. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209686>
- ⁶³ Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, et al. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticar-

- ia and angioedema. *Arch Dermatol* 1998;134:1575-1580. <https://doi.org/10.1001/archderm.134.12.1575>
- ⁶⁴ Thomas P, Perkin MR, Rayner N, et al. The investigation of chronic urticaria in childhood: which investigations are being performed and which are recommended? *Clin Exp Allergy* 2008;38:1061-1062. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.02975.x>
- ⁶⁵ Gimenez-Arnau A, Maurer M, De La Cuadra J, et al. Immediate contact skin reactions, an update of Contact Urticaria, Contact Urticaria Syndrome and Protein Contact Dermatitis -- "A Never Ending Story". *Eur J Dermatol* 2010;20:552-562. <https://doi.org/10.1684/ejd.2010.1049>
- ⁶⁶ Caffarelli C, Dondi A, Povesi Dascola C, et al. Skin prick test to foods in childhood atopic eczema: pros and cons. *Ital J Pediatr* 2013;39:48.
- ⁶⁷ Caglayan Sozmen S, Povesi Dascola C, Gioia E, et al. Diagnostic accuracy of patch test in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:416-422. <https://doi.org/10.1111/pai.12377>
- ⁶⁸ Heinze A, Kuemmet TJ, Chiu YE, et al. Longitudinal study of pediatric urticaria pigmentosa. *Pediatr Dermatol* 2017;34:144-149. <https://doi.org/10.1111/pde.13066>
- ⁶⁹ Carter MC, Clayton ST, Komarow HD, et al. Assessment of clinical findings, tryptase levels, and bone marrow histopathology in the management of pediatric mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1673-1679.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.024>
- ⁷⁰ Méni C, Bruneau J, Georgin-Lavialle S, et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol* 2015;172:642-651. <https://doi.org/10.1111/bjd.13567>
- ⁷¹ Lozano AM, López JF, Zakzuk J, et al. Papular urticaria: a review of causal agents in Colombia. *Biomedica*. 2016;36:632-645. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v36i4.3258>
- ⁷² Jara LJ, Navarro C, Medina G, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Curr Rheumatol Rep* 2009;11:410-415. <https://doi.org/10.1007/s11926-009-0060-y>
- ⁷³ Weller K, Groffik A, Church MK, et al. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1365-1372. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1076>
- ⁷⁴ Lin W, Zhou Q, Liu C, et al. Increased plasma IL-17, IL-31, and IL-33 levels in chronic spontaneous urticaria. *Sci Rep* 2017;7:17797. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18187-z>
- ⁷⁵ Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy* 2013;68:1185-1192. <https://doi.org/10.1111/all.12209>
- ⁷⁶ Cortellazzo LW, Conversano E, Giangregorio M, et al. Natural history and predictors of recovery in children with chronic spontaneous urticaria. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;32:201-204. <https://doi.org/10.1111/pai.13299>
- ⁷⁷ Deza G, Ricketti PA, Giménez-Arnau AM, et al. Emerging biomarkers and therapeutic pipelines for chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1108-1117. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.02.024>
- ⁷⁸ Sharma M, Bennett C, Cohen SN. H1-antihistamines for chronic spontaneous urticaria. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2014:CD006137. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006137.pub2>
- ⁷⁹ <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-farmaco>
- ⁸⁰ Papadopoulos NG, Zuberbier T. The safety and tolerability profile of bilastine for chronic urticaria in children. *Clin Transl Allergy* 2019;23:9-55. <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0294-3>
- ⁸¹ Hampel F, Ratner P, Haeusler JMC. Safety and tolerability of levocetirizine dihydrochloride in infants and children with allergic rhinitis or chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:290-295. <https://doi.org/10.2500/aap.2010.31.3349>
- ⁸² Simons, FER. Prospective, long-term safety evaluation of the H1-receptor antagonist cetirizine in very young children with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol* 1999;104:433-440. [https://doi.org/10.1016/s0091-6749\(99\)70389-1](https://doi.org/10.1016/s0091-6749(99)70389-1)
- ⁸³ Church MK, Maurer M, Simons FER. Risk of first-generation H1-antihistamines: a GA2LEN position paper. *Allergy* 2010;5:459-466. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2009.02325.x>
- ⁸⁴ Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:676-682. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.047>
- ⁸⁵ Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, et al. High-dose desloratadine decreases wheal volume and improves cold provocation thresholds compared with standard-dose treatment in patients with acquired cold urticaria: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *J. Allergy Clin Immunol* 2009;123:672-679. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.12.008>
- ⁸⁶ Abajian M, Curto-Barredo L, Krause K, et al. Rupatadine 20 mg and 40 mg are effective in reducing the symptoms of chronic cold urticaria. *Acta Derm. Venereol* 2016;96:56-59. <https://doi.org/10.2340/00015555-2150>
- ⁸⁷ Kaplan A, Ledford D, Ashby M, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J. Allergy Clin Immunol* 2013;132:101-109. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.013>
- ⁸⁸ Al-Shaikhly T, Rosenthal JA, Ayars AG, et al. Omalizumab for chronic urticaria in children younger than 12 years. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:208-210. <https://doi.org/10.1016/j.ana.2019.05.003>
- ⁸⁹ Maurer M, Metz M, Brehler R, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: a systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:638-649. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.06.032>
- ⁹⁰ de Silva NL, Damayanthi H, Rajapakse AC, et al. Leukotriene receptor antagonists for chronic urticaria: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:24. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-10-24>

Documenti dalle
nostre Commissioni
Review

Il vaccino anti SARS-CoV-2 e il suo impatto nei vulnerabili

SARS-CoV-2 vaccine and its impact in the vulnerable

A cura della Commissione Vaccini della SIAIP

Simona Graziani¹, Elisabetta Del Duca¹, Loredana Chini¹,
Rosa Maria Dellepiane², Baldassarre Martire³, Davide Montin⁴,
Giorgio Ottaviano⁵, Caterina Rizzo⁶, Maria Sangerardi⁷,
Mayla Sgrulletti¹, Viviana Moschese¹ (coordinatore)

¹ UOSD Immunopatologia e Allergologia Pediatrica, Università Tor Vergata di Roma, Policlinico Tor Vergata, Roma; ² UOC Pediatria Media Intensità di Cura, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; ³ Unità di Pediatria e Neonatologia, Ospedale "Monsignor A.R. Dimiccoli", Barletta; ⁴ Dipartimento di Pediatria e Sanità Pubblica, Ospedale Pediatrico Regina Margherita, Università di Torino; ⁵ Molecular and Cellular Immunology Unit, University College of London, Great Ormond Street Institute of Child Health, London; ⁶ Area Funzionale Percorsi Clinici ed Epidemiologia, Direzione Sanitaria, IRCCS, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma; ⁷ Unità di Pediatria, Azienda Ospedaliero Universitaria Consorziale Policlinico, Ospedale Pediatrico "Giovanni XXIII", Bari

CORRISPONDENZA

Viviana Moschese

moschese@med.uniroma2.it

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

Come citare questo articolo: Commissione Vaccini della SIAIP, a cura della. Graziani S, Del Duca E, Chini L, et al. Il vaccino anti SARS-CoV-2 e il suo impatto nei vulnerabili. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2022;36(01):17-22. <https://doi.org/10.53151/2531-3916-4>

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

RIASSUNTO

L'introduzione della vaccinazione per SARS-CoV-2 ha rappresentato un momento storico nel corso della pandemia che da circa 2 anni sta avendo un impatto sociale devastante in tutto il mondo. È noto, infatti, come l'immunità protettiva generata dalla vaccinazione favorisca un decorso più lieve dell'infezione e una minore possibilità di trasmissione del virus, a protezione delle popolazioni più fragili. Nel presente documento verrà approfondita l'importanza della vaccinazione in alcune categorie di pazienti che beneficiano degli effetti diretti ma anche indiretti della vaccinazione considerata a oggi lo strumento più efficace a tutela dello stato di salute e benessere di tutta la comunità.

PAROLE CHIAVE: SARS-CoV-2, vaccinazione in età pediatrica, allergia, errori congeniti dell'immunità, gravidanza

SUMMARY

The introduction of SARS-CoV-2 vaccine witnessed a historical moment in the setting of a pandemic that is causing a devastating social impact all over the world for the last 2 years. The protective immunity generated by the vaccine favors a milder infection course and a reduced probability of viral transmission, thus representing a decisive strategy for the vulnerable. Herein, the importance of SARS-CoV-2 vaccination of special populations with its direct and indirect effects will be illustrated as well as vaccine utilization as the most effective tool to protect the health of the whole community.

KEY WORDS: SARS-CoV-2, vaccine in children, allergy, inborn errors of immunity, pregnancy

INTRODUZIONE

La pandemia legata alla diffusione dell'infezione da SARS-CoV-2, fin dall'esordio, ha avuto un impatto sociale devastante, con importanti implicazioni non solo in ambito sanitario ma anche socio-economico. A oggi, come riportato dalla *World Health Organization* (WHO) ¹, ci sono 318.648.834 casi confermati con 5.518.343 decessi in tutto il mondo. In particolare, il tasso di mortalità nella popolazione generale si aggira tra l'1 e il 3% e nei bambini di età < 5 anni è pari a 7/1.000.000. L'introduzione dei vaccini contro SARS-CoV-2 da dicembre 2020, ha influenzato l'evoluzione della pandemia in atto, permettendo di contenere la diffusione del virus. Tuttavia, per poter bloccare definitivamente la trasmissione virale e tornare così alle condizioni di vita pre-pandemia, è fondamentale l'accettazione diffusa in tutte le regioni del mondo di tali vaccini.

I dati attuali della WHO riportano circa 9.283.076.642 dosi di vaccino somministrate in tutto il mondo, con un tasso di 50,03 persone ogni 100 abitanti che hanno completato il ciclo vaccinale ¹ (Box 1). In Italia la campagna vaccinale, indirizzata inizialmente al personale sanitario, è stata rapidamente estesa alle persone fragili, alle persone anziane e alle persone con comorbidità, per poi essere aperta a tutte le persone di età > 18 anni. Dalla scorsa estate, come è ben noto, la vaccinazione è stata estesa anche ai ragazzi di età compresa tra i 12 e i 17 anni, lasciando quindi scoperti soltanto i bambini al di sotto dei 12 anni. Il 29 ottobre 2021 la *Food and Drug Administration* (FDA) ha approvato l'uso del vaccino a mRNA (Pfizer) anche nella fascia di età 5-11 anni. Dopo la successiva approvazione dell'*European Medicines Agency* (EMA) l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha avviato la vaccinazione nei bambini con età 5-11 anni a partire dal 16 dicembre.

LA VACCINAZIONE ANTI-SARS-CoV-2 IN ETÀ PEDIATRICA

Come recentemente indicato dalla WHO, nel periodo compreso tra il 30 dicembre 2019 e il 13 settembre 2021 l'infezione da SARS-CoV-2 ha interessato l'1,8% (1.695.265) dei bambini di età < 5 anni sul totale dei casi, con un tasso di mortalità dello 0,1% (1.721) sui decessi totali,

Box 1: La pandemia da SARS-CoV-2: i numeri. *SARS-CoV-2 pandemia: the numbers.*

- 318.648.834 casi confermati
- 5.518.343 decessi in tutto il mondo
- 9.283.076.642 dosi di vaccino somministrate in tutto il mondo
- 50.03 persone ogni 100 abitanti hanno completato il ciclo vaccinale nel mondo
- La percentuale di persone che hanno completato il ciclo vaccinale ogni 100 abitanti è maggiore nei Paesi Industrializzati (America 61,31 ed Europa 56,37) rispetto ai Paesi in via di sviluppo (Africa 7,19).

mentre i bambini di età compresa tra 5 e 14 anni hanno rappresentato il 6,3% (6.020.084) dei casi globali e lo 0,1% (1.245) dei decessi globali (https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci-Brief-Children_and_adolescents-2021.1). In particolare, dall'inizio della pandemia si è assistito a un'evoluzione delle infezioni in età pediatrica. Nella fase iniziale le infezioni pediatriche erano dovute soprattutto a una trasmissione da parte degli adulti. In seguito, con l'avvio della vaccinazione tra gli adulti, le infezioni dei bambini sono diventate a loro volta una possibile fonte di trasmissione nella comunità. Inoltre, sebbene la gran parte delle infezioni da SARS-CoV-2 in età pediatrica decorra in modo asintomatico o paucisintomatico, in alcuni casi ci possono essere sintomi più gravi quali insufficienza respiratoria, miocarditi, insufficienza renale o la sindrome infiammatoria multisistemica (MIS-C). Il CDC, alla data del 30 novembre 2021, ha segnalato 5.973 casi di MIS-C con 52 decessi. La metà dei pazienti con MIS-C ha un'età compresa tra 5 e 13 anni (età media 9 anni) e il 60% è di sesso maschile (<https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#about-data>). Questi dati dimostrano, pertanto, la necessità della vaccinazione anche in età pediatrica sia per proteggere i bambini da gravi complicanze dovute all'infezione sia per rallentare la trasmissione virale in quanto i bambini possono rappresentare un possibile rischio infettivo per genitori, insegnanti e compagni di scuola. Inoltre nel corso degli ultimi mesi abbiamo anche assistito alla mutazione del virus con l'insorgenza di nuove varianti. È stato evidenziato che l'immunità protettiva generata dalla vaccinazione favorisce un decorso più lieve dell'infezione anche da varianti diverse e una minore possibilità di trasmissione del virus da parte del bambino vaccinato rispetto a un bambino non vaccinato. Non vanno inoltre sottovalutate le importanti implicazioni sociali derivanti dalla vaccinazione pediatrica che permetterebbe ai bambini una ripresa delle relazioni sociali e scolastiche, fondamentali per lo sviluppo psichico ed emotivo dei bambini stessi, nonché una ripresa della continuità dell'attività lavorativa da parte dei genitori con evidenti ripercussioni socio-economiche.

Attualmente sono stati approvati dalla WHO sette vaccini per l'uso in età pediatrica, precisamente in Cina il Sinovac viene somministrato ai ragazzi di età compresa tra 3 e 17 anni già da giugno 2021; a Cuba da settembre 2021 è stata avviata la vaccinazione dei bambini di età compresa tra 2 e 10 anni con i vaccini Abdala e Soberana; la Cambogia e il Cile hanno avviato la vaccinazione pediatrica (6-12 anni) con il Sinovac, gli Emirati Arabi Uniti si sono avvalsi dell'uso di un altro vaccino cinese Sinopharm per i bambini 3-17 anni da agosto. Gli Stati Uniti rappresentano il primo Paese che a novembre ha avviato la campagna vaccinale con il vaccino a mRNA nei più piccoli, dopo che già circa 10 milioni di ragazzi di età compresa tra 12 e 17 anni avevano completato la vaccinazione per COVID-19 con il medesimo vaccino. La FDA ha dichiarato che nei bambini di età compresa tra 5 e 11 anni la risposta immunitaria è paragonabile a quelle di ragazzi di età compresa tra 16 e 25 anni e l'efficacia del vaccino nella prevenzione del COVID-19 è pari al 90,7%. Inoltre, studi di sicurezza condotti su circa 3.100 bambini di età compresa tra 5 e 11 anni che hanno ricevuto il vaccino non hanno mostrato effetti collaterali gravi ². La dose pediatrica, ottenibile da una formulazione vaccinale indicata da un flacone del vaccino

Box 2: La vaccinazione pediatrica. *SARS-CoV-2 vaccine in children.*

- Il vaccino per SARS-CoV-2 in età pediatrica è sicuro ed efficace
- La vaccinazione in età pediatrica non solo protegge i bambini ma anche limita la diffusione del virus
- La dose pediatrica è pari a un terzo della dose attualmente disponibile per gli adulti, e la somministrazione si avvale di un ago idoneo per i bambini
- È possibile la co-somministrazione di altri vaccini al momento della vaccinazione per SARS-CoV-2
- I vaccini a virus vivo-attenuato possono essere somministrati a distanza di 14 giorni dalla vaccinazione per SARS-CoV-2. Tutti gli altri tipi di vaccini possono essere somministrati a qualsiasi distanza di tempo.
- La vaccinazione previene complicanze gravi in caso di infezione da SARS-CoV-2
- I bambini che hanno già contratto l'infezione da SARS-CoV-2 possono effettuare la vaccinazione secondo le indicazioni delle autorità sanitarie locali

amRNA con tappo arancione, è pari a 10 mg, ossia un terzo della dose attualmente disponibile per gli adulti, e la somministrazione si avvale di un ago idoneo per i bambini. Come per gli adulti, anche nei bambini sono previste due dosi con un intervallo di somministrazione di 21 giorni e in caso di programmata somministrazione di vaccini a virus vivo-attenuato è necessario un intervallo minimo di 14 giorni dalla somministrazione del vaccino per SARS-CoV-2. Diversamente gli altri tipi di vaccini del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) possono essere somministrati nella stessa seduta o a qualsiasi distanza di tempo (Box 2).

Il procedere della campagna vaccinale in età pediatrica dovrà tuttavia confrontarsi con l'esitazione dei genitori indotta da molteplici motivi e che si ritiene interessi circa 1 genitore su 5, come dimostrato da vari studi³. Tale ostacolo era già stato precedentemente riconosciuto dalla WHO che, ancor prima della pandemia da SARS-CoV-2, ha considerato il rifiuto e il ritardo nell'accettazione dei vaccini come una delle principali minacce alla salute globale^{4,5}. Uno studio recente condotto su una popolazione di circa 17.000 donne ha mostrato una predisposizione favorevole alla vaccinazione dei propri figli superiore all'85% in India, Messico, Brasile e Colombia e oltre il 70% in Italia e Spagna, diversamente da quanto osservato in Russia e Stati Uniti dove tale valore è inferiore al 50%⁶. Tra le principali motivazioni di esitazione alla vaccinazione, riportate in uno studio recente, c'è la paura dei possibili effetti avversi (61,5%) e il timore che il vaccino possa non essere sicuro (48,9%); in percentuale minore viene riportato che molti genitori ritengono che l'infezione da SARS-CoV-2 non sia pericolosa per la salute del proprio figlio (7,3%) e sia preferibile un naturale decorso dell'infezione (6,4%)⁷. Altrettanto importante, per favorire l'adesione alla vaccinazione in età

pediatrica, è smentire le fake news che circolano, anche in rete, sulla vaccinazione per SARS-CoV-2. In particolare vanno enfatizzate alcune informazioni: i vaccini non utilizzano il virus vivo che causa COVID-19, non influenzano né interagiscono in alcun modo con il DNA, l'mRNA veicolato non entra nel nucleo cellulare né interagisce con il genoma, non è replicante e viene degradato rapidamente dai normali processi cellulari. Inoltre, come riportato da alcuni autori, le complicanze gravi determinate dalla vaccinazione sono rare. L'anafilassi viene segnalata in 11,1 casi per milione di dosi somministrate con i vaccini a mRNA e la miocardite interessa 12,6 casi per milione di dosi di vaccini a mRNA in pazienti di età compresa tra 12 e 39 anni⁸. Come ribadito dal CDC i benefici della vaccinazione contro SARS-CoV-2 superano i potenziali rischi e pertanto la vaccinazione è raccomandata per tutte le fasce di età autorizzate, salvo controindicazioni.

LA VACCINAZIONE ANTI-SARS-CoV-2 IN GRAVIDANZA

Nel corso del tempo è stato ampiamente dimostrato il ruolo dell'immunizzazione materna a tutela della salute della donna e del bambino. Lo scambio dinamico che avviene all'interfaccia materno-fetale permette il passaggio di anticorpi materni e di cellule materne presentanti l'antigene a favore dello sviluppo del sistema immune del neonato⁹. A questo si aggiunge il ben noto ruolo dell'allattamento al seno che consente il trasferimento al neonato di anticorpi materni specifici, principalmente IgA, e di componenti del sistema immunitario attraverso colostro e latte materno.

Durante la pandemia da COVID-19 anche le donne in gravidanza sono state interessate dall'infezione. I dati riportati dal CDC all'inizio di Dicembre 2021 segnalano, dall'inizio della pandemia, circa 150000 casi di infezione in gravidanza con 248 decessi totali e necessità di ospedalizzazione per 25.402 donne. Tra le donne ospedalizzate 631 hanno richiesto ricovero in terapia intensiva, 138 hanno necessitato di ventilazione invasiva e 40 hanno necessitato di *ExtraCorporeal Membrane Oxygenation* (ECMO) (<https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#pregnant-population>). È evidente come l'infezione contratta in gravidanza ha degli effetti non solo sulla donna ma anche sul feto. La possibilità di trasmissione verticale dell'infezione al feto è approssimativamente del 3,2%¹⁰, come rilevato da studi effettuati valutando la concentrazione virale nella sangue di cordone e nella placenta. Nella donna, l'infezione contratta in gravidanza può causare parto cesareo, ipertensione gestazionale, parto pretermine, tromboembolismo venoso, ricovero in terapia intensiva, rischio di ECMO e talvolta purtroppo anche il decesso. Sul versante neonatale si può assistere a prematurità, basso peso alla nascita e rischio di ricovero in terapia intensiva. Inoltre, non bisogna sottovalutare anche la possibilità di trasmissione nel periodo neonatale attraverso i *droplets* in seguito allo stretto contatto tra mamma e bambino. Pertanto il vaccino, effettuato in gravidanza, rappresenta un efficace strumento protettivo come evidenziato da vari studi sugli esiti delle gravidanze tra il gruppo di donne vaccinate rispetto ai gruppi di controllo¹¹.

TABELLA I. La vaccinazione anti-SARS-CoV-2 in popolazioni speciali. *SARS-CoV-2 vaccine in special populations.*

Donne in gravidanza	Pazienti con immunodeficienza primitiva o con errori congeniti dell'immunità	Pazienti affetti da allergie
<ul style="list-style-type: none"> • Vaccino raccomandato in gravidanza, in corso di allattamento ma anche nelle donne con programma di una gravidanza • Non è consigliato un test di gravidanza prima della vaccinazione né di ritardare o interrompere la gravidanza in virtù della vaccinazione • Vaccinazione raccomandata nel II o III trimestre di gravidanza • Possibilità di ritardare la II dose al II trimestre se gravidanza insorta tra I e II dose 	<ul style="list-style-type: none"> • La vaccinazione può essere consigliata ai pazienti con IDP dopo valutazione dei rischi e dei benefici • Non devono essere somministrati vaccini contenenti virus vivi/attenuati, qualora disponibili • I pazienti in trattamento con farmaci biologici dovrebbero eseguire o completare le vaccinazioni, preferibilmente due settimane prima di tali terapie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Se assume SLIT o OIT sospendere il giorno della vaccinazione, per poi continuare regolarmente • Se in terapia con farmaci biologici eseguire la vaccinazione nell'intervallo tra le due dosi del biologico (una settimana prima della terapia o una settimana dopo la precedente somministrazione) • Nei pazienti con allergia grave la vaccinazione andrebbe eseguita in ambiente protetto, periodo di osservazione di circa 60 minuti ed eventuale premedicazione con antistaminici o cortisonici

Attualmente il CDC raccomanda la vaccinazione alle donne in gravidanza, in corso di allattamento e alle donne che programmano una gravidanza. Non è consigliato un test di gravidanza prima della vaccinazione né di ritardare o interrompere la gravidanza in virtù della vaccinazione¹². In Italia, a settembre 2021, l'*Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS)* ha pubblicato le indicazioni ad interim per la vaccinazione contro il COVID-19 in gravidanza e allattamento. L'offerta vaccinale, con vaccini a mRNA, è stata estesa a tutte le donne nel II° e III° trimestre di gravidanza oltre il target primario (sanitari e donne ad alto rischio) e qualora la gravidanza inizi tra la prima e la seconda dose si consiglia di ritardare la seconda dose fino al secondo trimestre. Un recente studio, ha dimostrato che la vaccinazione contro SARS-CoV-2 eseguita nel III trimestre di gravidanza induce livelli anticorpali nel neonato analoghi a quelli materni¹³ (Tab. I). Come per la vaccinazione in età pediatrica, anche per l'immunizzazione materna bisogna superare dubbi e reticenze. Pertanto, ancora una volta, il ruolo svolto dagli operatori sanitari è centrale per il successo della campagna vaccinale. A oggi, nonostante l'intervento di numerose società scientifiche, la copertura vaccinale contro SARS-CoV-2 per le donne in gravidanza rimane bassa, inferiore a quella delle donne non in gravidanza. Infatti l'attuale copertura vaccinale materna contro l'infezione da SARS-CoV-2 è pari al 31%¹⁴.

LA VACCINAZIONE ANTI-SARS-CoV-2 IN POPOLAZIONI SPECIALI

Le persone individuate dal Piano Nazionale per la vaccinazione verso COVID-19 come particolarmente fragili sono quelle che a oggi, a causa di una comorbidità, di un danno d'organo pre-esistente, di una malattia rara o di una compromissione del sistema immunitario, sono a rischio elevato di sviluppare forme gravi di COVID-19 e pertanto necessitano di essere protette dal vaccino. In particolare, i pazienti con immunodeficienza primitiva (IDP) o errori congeniti dell'immunità (IEI) e infezione

da SARS-CoV-2 hanno un decorso vario con esiti di malattia correlati alle diverse risposte infiammatorie e allo stato e funzionalità dei linfociti¹⁵. Tra questi i pazienti con IDP da difetto delle risposte innate (i.e. TLR3, TLR7 o IRF7) o del signaling di IFN (IFNAR2) sono a maggior rischio di infezione grave da SARS-CoV-2^{16,17}. A seguito dell'introduzione della vaccinazione la Rete Italiana delle Immunodeficienze Primitive (IPINet) in associazione alla SIAIP ha pubblicato le indicazioni ad interim sulla vaccinazione anti-SARS-CoV-2 nei soggetti con disturbi congeniti dell'immunità sottolineando che la vaccinazione può essere consigliata ai pazienti con IDP dopo valutazione dei rischi e dei benefici e che non devono essere somministrati vaccini contenenti virus vivi/attenuati. Inoltre, la vaccinazione anti-SARS-CoV-2 è fortemente raccomandata nei familiari, conviventi e contatti dei soggetti immunocompromessi, nonché negli operatori sanitari che li hanno in cura.

È evidente che in questa categoria di pazienti l'immunogenicità del vaccino è strettamente correlata al difetto genetico che sottende l'IDP nonché ad alcune terapie immunomodulanti o immunosoppressive che vengono effettuate.

Un nostro recente studio ha dimostrato che la maggior parte dei pazienti con prevalente difetto anticorpale (18/21; 86%) sono in grado di sviluppare una risposta anticorpale postvaccinale, sebbene con titoli significativamente inferiori rispetto ai controlli sani¹⁸. Risultati analoghi sono stati osservati da Del Monte et al. e in relazione alla terapia riportano titoli anticorpali protettivi dopo il vaccino sia nella maggior parte dei pazienti in terapia sostitutiva con Ig sia in pazienti in terapia con inibitori della Janus Kinase, diversamente da quelli in terapia con rituximab¹⁸. Infatti, come riportato nell'ambito della Commissione Vaccini della SIAIP da Martire et al. (*manuscript submitted*)¹⁹ i pazienti in trattamento con immunomodulanti, essendo a maggior rischio di infezioni e di complicanze, dovrebbero eseguire o completare le vaccinazioni, compresa quella contro SARS-CoV-2, preferibilmente due settimane prima di tali terapie (Tab. I). Inoltre, qualora in futuro sa-

Box 3: Impatto della pandemia da SARS-CoV-2 sui programmi vaccinali. *The impact of SARS-CoV-2 pandemia on vaccine programs.*

- Interruzione dei servizi vaccinali in più di 68 Paesi
- Aumentato rischio di esposizione alle malattie prevenibili con la vaccinazione in almeno 80 milioni di bambini di età < 1 anno
- Riduzione dell'uptake vaccinale nella fascia età adolescenziale
- In Italia nella prima fase del lockdown circa il 34% dei genitori ha rinviato la vaccinazione
- Possibile recrudescenza dei casi di influenza nella stagione 2021-2022 in seguito alla riduzione delle norme di contenimento

ranno disponibili vaccini contro SARS-CoV-2 con virus vivi/attenuati, questi dovrebbero seguire le stesse indicazioni dei vaccini di questo tipo già esistenti (<https://esid.org/COVID-19/ESID-COVID-19-State-ment>). Infine, è necessario che questi pazienti siano correttamente informati sulla possibilità di una risposta anticorpale subottimale e sulla necessità di continuare a seguire le linee guida preventive contro SARS-CoV-2, come per la popolazione generale.

Tra le categorie di pazienti considerate a rischio, a volte erroneamente, per le vaccinazioni rientra il paziente affetto da allergie. Per quanto riguarda i pazienti con patologie allergiche cutanee e respiratorie, questi non sono a rischio aumentato di reazioni dopo il vaccino per SARS-CoV-2. Anche quando sono in trattamento con farmaci biologici, non è necessaria una sospensione del farmaco mentre è indicata la somministrazione del vaccino nell'intervallo tra le due dosi del biologico, precisamente una settimana prima della terapia con il biologico o una settimana dopo la precedente somministrazione²⁰ (Tab. I). Con riferimento ai pazienti che hanno in programma di iniziare una terapia desensibilizzante sottocute (SCIT), sublinguale (SLIT) od orale (OIT) è invece opportuno posticipare l'inizio del trattamento fino a una settimana dopo la seconda dose del vaccino, mentre per la prosecuzione della terapia desensibilizzante si raccomanda un periodo di 1 settimana tra la SCIT e la vaccinazione contro SARS-CoV-2 e la sospensione sia della SLIT sia dell'OIT il giorno della vaccinazione, per poi continuare regolarmente²¹.

Nei pazienti con allergia grave le principali società scientifiche mondiali raccomandano l'effettuazione della vaccinazione in ambiente protetto, dove si ha immediata disponibilità di personale sanitario formato, dispositivi e farmaci salvavita. Inoltre per questa categoria di pazienti si raccomanda un periodo di osservazione post-vaccinale più lungo (60 minuti) e talvolta per alcuni pazienti, quali quelli con asma incontrollata o disturbi dei mastociti, può essere indicata la premedicazione con antistaminici o cortisonici al fine di prevenire reazioni gravi (Tab. I). Infine, per coloro che hanno presentato anafilassi in seguito alla prima dose di qualsiasi vaccino per SARS-CoV-2 è raccomandata la valutazione da parte di uno specialista e la somministrazione della seconda dose con un vaccino differente, sempre in ambiente protetto²².

In pratica, affinché vi sia un'adesione ampia alla campagna vaccinale è opportuno fornire accurate e chiare informazioni sulla sicurezza ed efficacia del vaccino e sottolineare l'importanza della vaccinazione come strumento di salute pubblica, ancor più nelle popolazioni più vulnerabili.

IMPATTO DELLA PANDEMIA DA SARS-CoV-2 SUI PROGRAMMI VACCINALI

L'inizio della pandemia da SARS-CoV-2 ha avuto delle importanti ripercussioni sul regolare svolgimento dei programmi vaccinali a livello globale. Si è assistito infatti all'interruzione dei servizi vaccinali in più di 68 Paesi che si traduce in un aumentato rischio di esposizione a tutte quelle malattie prevenibili con la vaccinazione (MPV) in almeno 80 milioni di bambini di età inferiore a un anno (Box 3). Ciò comporta un aumentato rischio di epidemie legate a MPV quali morbillo, difterite e polio, soprattutto nei Paesi in via di sviluppo dove le coperture vaccinali non raggiungono i livelli di copertura dei Paesi industrializzati^{23,24}. Ad esempio nella fascia di età adolescenziale si è assistito a una riduzione dell'uptake vaccinale del 21% per l'HPV, del 22% per il richiamo del TdaP e del 18% per il meningococco.

In Italia, come riportato da una recente survey condotta dalla Società Italiana di Pediatria²⁵, nella prima fase del lockdown circa il 34% dei genitori ha rinviato la vaccinazione, con una percentuale leggermente più alta nel Sud-Italia rispetto al Nord e al Centro. Le principali motivazioni sono state rappresentate da motivi di sicurezza (44%) e dal posticipo stabilito direttamente dal centro vaccinale (43%). Le vaccinazioni per il Meningococco B, indipendentemente dal numero di dose, e per MPRV hanno risentito maggiormente di questa riduzione. Inoltre, nonostante la riduzione dei casi di influenza nella stagione 2020-2021 grazie alle norme di contenimento anti SARS-CoV-2, nella stagione 2021-2022 ci si aspetta una recrudescenza di questa condizione per il ridotto rispetto di tali misure. Per tale motivo il Ministero della Salute ha sottolineato ancora una volta l'importanza della vaccinazione anti-influenzale per ridurre i casi di co-circolazione di virus influenzali e SARS-CoV-2 (flurona).

CONCLUSIONI

In conclusione, la pandemia da SARS-CoV-2 ha avuto delle importanti ripercussioni in ambito sanitario, sociale ed economico. In particolare negli ultimi due anni si è assistito a una rapida progressione nella ricerca e nello sviluppo di nuovi vaccini contro SARS-CoV-2 che in futuro potrebbero portare alla realizzazione di un vaccino universale che possa coprire le varianti esistenti e future del virus²⁶⁻²⁸. Nell'attesa che ciò avvenga gli operatori sanitari devono continuare a evidenziare l'importanza della vaccinazione come strumento di protezione a tutela dello stato di salute e benessere di tutta la comunità. Infatti, nella progressione della campagna vaccinale contro il SARS-CoV-2 gli operatori sanitari svolgono un ruolo fondamentale. Essi rappresenta-

no, infatti, i veri “influencers” nella scelta decisionale della vaccinazione in quanto prima della somministrazione devono adeguatamente informare i soggetti da vaccinare, in particolare sulla sicurezza ed efficacia del vaccino con competenze tecnico-scientifiche e comunicative-relazionali. Infine, spetta agli operatori sanitari individuare controindicazioni o precauzioni grazie a un triage pre-vaccinale e a una scheda anamnestica dettagliata. Il ruolo degli operatori sanitari diventa ancor più importante nel momento in cui la vaccinazione interessa i piccoli di età compresa tra 5 e 11 anni, per dare risposte ai dubbi e alle paure dei genitori.

Bibliografia

- 1 WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int> (Accessed 2022 Jan 15).
- 2 Food and Drug Administration. FDA Authorizes Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for emergency use in children 5 through 11 years of age. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-pfizer-biontech-covid-19-vaccine-emergency-use-children-5-through-11-years-age>
- 3 Santibanez TA, Nguyen KH, Greby SM, et al. Parental vaccine hesitancy and childhood influenza vaccination. *Pediatrics* 2020;146(6):e2020007609. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-007609>
- 4 World Health Organization. Ten health issues WHO will tackle this year. <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019> (Accessed 22 Dec 2020).
- 5 SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Report of the SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/SAGE_working_group_revised_report_vaccine_hesitancy.pdf (Accessed 22 Dec 2020).
- 6 Skjefte M, Ngirbabul M, Akeju O, et al. COVID-19 vaccine acceptance among pregnant women and mothers of young children: results of a survey in 16 countries *Eur J Epidemiol* 2021;36:197-211. <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00728-6>
- 7 Ruggiero KM, Wong J, Sweeney CF, et al. Parents’ intentions to vaccinate their children against COVID-19. *J Pediatr Health Care* 2021;35:509-517. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2021.04.005>
- 8 Fragkou PC, Dimopoulou D. Serious complications of COVID-19 vaccines: a mini-review. *Metabol Open* 2021;12:100145. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2021.100145>
- 9 Cinicola B, Conti MG, Terrin G, et al. The Protective Role of Maternal Immunization in Early Life. *Front Pediatr* 2021;9:638871. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.638871>
- 10 Kotlyar AM, Grechukhina O, Chen A, et al. Vertical transmission of coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2021;224:35-53.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.049>
- 11 Male V. Are COVID-19 vaccines safe in pregnancy? *Nat Rev Immunol* 2021;21:200-201. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00525-y>
- 12 Etti M, Calvert A, Galiza E, et al. Maternal vaccination: a review of current evidence and recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2021 Nov 11:S0002-9378(21)01228-X. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.10.041>
- 13 Mithal LB, Otero S, Shanes ED, et al. Cord blood antibodies following maternal coronavirus disease 2019 vaccination during pregnancy *Am J Obstet Gynecol* 2021 Apr 1:S0002-9378(21)00215-5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.03.035>
- 14 Health Alert Network. COVID-19 vaccination for pregnant people to prevent serious illness, deaths, and adverse pregnancy outcomes from COVID-19. 2021. Available at: <https://emergency.cdc.gov/han/2021/han00453.asp> (Accessed 2021 Oct 9).
- 15 Delmonte OM, Bergerson JRE, Burbelo PD, et al. Antibody responses to the SARS-CoV-2 vaccine in individuals with various inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148:1192-1197. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.08.016>
- 16 Liu BM, Hill HR. Role of host immune and inflammatory responses in COVID-19 cases with underlying primary immunodeficiency: a review. *J Interferon Cytokine Res* 2020;40:549-554. <https://doi.org/10.1089/jir.2020.0210>
- 17 Katz LM. (A Little) Clarity on Convalescent Plasma for COVID-19. *N Engl J Med* 2021;384:666-668. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2035678>
- 18 Amodio D, Ruggiero A, Sgrulletti M, et al. Humoral and cellular response following vaccination with the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients affected by primary immunodeficiencies. *Front Immunol* 2021;12:727850. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.727850>
- 19 Martire B, Ottaviano G, Sangerardi M et al. Vaccination in children and adolescents treated with biologic drugs: update and current developments. *JACI in practice* 2022, in press.
- 20 Pfaar O, Klimek L, Hamelmann E, et al. COVID-19 vaccination of patients with allergies and type-2 inflammation with concurrent antibody therapy (biologics) - A Position Paper of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Society for Applied Allergology (AeDA). *Allergol Select* 2021;5:140-147. <https://doi.org/10.5414/ALX02241E>
- 21 Klimek L, Pfaar O, Hamelmann E, et al. COVID-19 vaccination and allergen immunotherapy (AIT) - A position paper of the German Society for Applied Allergology (AeDA) and the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI). *Allergol Select* 2021;5:251-259. <https://doi.org/10.5414/ALX02245E>
- 22 Luxi N, Giovanazzi A, Capuano A, et al. COVID-19 vaccination in pregnancy, paediatrics, immunocompromised patients, and persons with history of allergy or prior SARS-CoV-2 infection: overview of current recommendations and pre- and post-marketing evidence for vaccine efficacy and safety. *Drug Saf* 2021;44:1247-1269. <https://doi.org/10.1007/s40264-021-01131-6>
- 23 Lassi ZS, Naseem R, Salam RA, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on immunization campaigns and programs: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:988. <https://doi.org/10.3390/ijerph18030988>
- 24 Ali I. Impact of COVID-19 on vaccination programs: adverse or positive? *Hum Vaccin Immunother* 2020;16:2594-2600. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1787065>
- 25 Russo R, Bozzola E, Palma P, et al. Pediatric routine vaccinations in the COVID 19 lockdown period: the survey of the Italian Pediatric Society. *Ital J Pediatr* 2021;47:72. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01023-6>
- 26 Li T, Kan Q, Ge J, et al. A novel linear and broadly neutralizing peptide in the SARS-CoV-2 S2 protein for universal vaccine development. *Cell Mol Immunol* 2021;18:2563-2565. <https://doi.org/10.1038/s41423-021-00778-6>
- 27 Shinnakasu R, Sakakibara S, Yamamoto H, et al. Glycan engineering of the SARS-CoV-2 receptor-binding domain elicits cross-neutralizing antibodies for SARS-related viruses. *J Exp Med* 2021;218:e20211003. <https://doi.org/10.1084/jem.20211003>
- 28 Walls AC, Miranda MC, Schäfer A, et al. Elicitation of broadly protective sarbecovirus immunity by receptor-binding domain nanoparticle vaccines. *Cell* 2021;184:5432-5447.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.09.015>

Articolo originale

La DOPA e l'infermiere pediatrico: una proposta di lavoro

Oral Food Desensitization (OFD) and pediatric nurse: a work proposal

Marianna Riccio, AnnaMaria Zicari, Caterina Anania, Giulia Brindisi, Bianca Cinicola, Giovanna De Castro, Marzia Duse

Dipartimento Materno-Infantile e Scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma

RIASSUNTO

L'allergia alimentare è una condizione comune in età pediatrica, il cui trattamento prevede la rigorosa esclusione dell'alimento incriminato. La desensibilizzazione orale per alimenti (DOPA) è un'alternativa terapeutica, che si pone l'obiettivo di indurre tolleranza immunologica (desensibilizzazione) attraverso l'assunzione per os di dosi crescenti dell'allergene incriminato. La sua efficacia e la sua sicurezza sono oggetto di indagine e controllo molto stretti ma sono necessari ulteriori studi per definire al meglio i benefici, i rischi e gli standard dei protocolli di desensibilizzazione. Data l'importanza dell'obiettivo terapeutico della DOPA e la complessità organizzativa che comporta, l'integrazione di un infermiere pediatrico attivo nel territorio nell'ambito della DOPA potrebbe risultare particolarmente utile per fornire, sia al bambino che all'équipe medica, un supporto assistenziale di vitale importanza. Tale supporto, rinforzato da possibili interventi di telemedicina, potrebbe diventare un momento strategico fondamentale per la conduzione serena ma precisa delle diverse fasi di desensibilizzazione domiciliare, spesso difficili da gestire in modo autonomo o per motivi logistici o per scarsa attitudine familiare. Le funzioni peculiari dell'infermiere pediatrico relative alla cura, all'organizzazione e, in particolare, all'educazione terapeutica potrebbero essere di grande aiuto sia al medico specialista che al bambino/caregiver, in una rete assistenziale che sgrava i costi ospedalieri e crea consapevolezza e responsabilità nei pazienti e nelle famiglie. Il management infermieristico dovrebbe prevedere: valutazione delle modalità di preparazione e assunzione delle dosi allergeniche, assistenza tecnica per la somministrazione di farmaci, intervento tempestivo a fronte di reazioni e, per completezza, analisi e monitoraggio della qualità di vita. La compilazione della documentazione infermieristica, sotto forma di report, ha la duplice finalità di guidare il paziente favorendone la compliance, ma anche di facilitare e migliorare la tracciabilità della terapia e la condivisione di informazioni preziose con il centro di riferimento. Si potrebbe così arrivare alla stesura di protocolli più sicuri e personalizzati.

PAROLE CHIAVE: allergia alimentare, tolleranza alimentare, sicurezza, desensibilizzazione orale per alimenti, infermiere pediatrico, assistenza domiciliare

CORRISPONDENZA

Marzia Duse

marzia.duse@fondazione.uniroma1.it

Conflitto di interessi: Gli autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interessi rispetto agli argomenti trattati nell'articolo.

Come citare questo articolo: Riccio M, Zicari AM, Anania C, et al. La DOPA e l'infermiere pediatrico: una proposta di lavoro. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2021;36(01):23-27. <https://doi.org/10.53151/2531-3916/2022-5>

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

ABSTRACT

Food allergy (FA) is a common condition in pediatric age, whose treatment involves the strict exclusion of the offending food. Oral Food Desensitization (OFD) is a therapeutic alternative, which aims to induce immunological tolerance (desensitization) through oral intake of increasing doses of the offending allergen. OFD efficacy and safety are being very closely investigated and monitored but further studies are needed to better define benefits, risks and standards of desensitization protocols.

Given the importance of OFD therapeutic goal and its organizational complexity, the integration of a pediatric nurse, expert in OFD management, could be particularly useful to provide a vital care support both to patients and medical team.

This support, reinforced by the use of telemedicine, could become a key strategic moment for the safe and precise development of the different phases of home desensitization, which is often difficult to manage for logistical reasons or poor family compliance.

The peculiar functions of the pediatric nurse are related to care, organization and therapeutic education; moreover it could be of great help both to doctors and parents, relieving hospital costs and creating awareness among patients and their families. Nursing management should include: assessment of allergen preparation and its intake, technical assistance for medication administration, early intervention toward reactions and, at the end, analysis and monitoring of patients' quality of life.

Compiling nursing documentation, in the form of reports, serves the dual purpose of guiding the patient by promoting compliance, but also facilitating and improving therapies and, lastly, tracking and sharing valuable information with the referral center. This could lead to safer and more personalized protocols.

KEY WORDS: food allergy, food tolerance, safety, oral food desensitization, pediatric nurse, homecare

L'allergia alimentare costituisce uno dei principali problemi di salute dell'età pediatrica, in particolare nei primi anni di vita; la sua prevalenza è in lento e costante aumento in tutte le età e in tutti i contesti sociali¹. Come è ben noto, l'allergia agli alimenti (nella fattispecie al latte vaccino, primo alimento assunto dal lattante) insieme all'eczema segna l'inizio della marcia atopica e rappresenta un importante fattore prognostico dello sviluppo di allergie a inalanti nelle età successive della vita, ma soprattutto ha assunto il significato di marcatore di rischio di sviluppare asma grave nel bambino/adolescente². Ma al di là del valore prognostico, l'allergia alimentare ha di per sé un impatto di tutto rilievo sulla qualità di vita dei pazienti con conseguenze a livello sanitario, personale, psicologico e sociale anche devastanti, sia per i bambini che per i loro genitori³. E questo non solo in conseguenza dei sintomi, che possono essere veramente fastidiosi ma a causa della terapia. L'evitamento degli alimenti incriminati infatti può essere un buon approccio per le sensibilizzazioni modeste, che nell'arco di uno o due anni si risolvono proprio con la dieta di esclusione, ma non sono certo un rimedio facilmente perseguibile per anni nelle allergie gravi e persistenti⁴.

Ne conseguono atteggiamenti psicologici di depressione e ansia sia per il rischio imminente di reazioni anafilattiche gravi che per il rischio di assunzione accidentale dell'alimento incriminato⁵.

Lettura attenta di ogni etichetta alimentare, psicosi e gravi disturbi di rapporto con il cibo ne sono la logica conseguenza e rappresentano solo alcuni degli aspetti molto disturbanti della grave allergia alimentare^{6,7}.

Queste considerazioni hanno stimolato nel corso degli anni l'impegno dei clinici e dei ricercatori a sperimentare nuove strategie di profilassi e di terapia alternative alla dieta di esclusione dell'alimento incriminato e la più recente e innovativa proposta degli ultimi anni è stata la desensibilizzazione orale per alimenti (DOPA)⁸.

Questa strategia terapeutica, pur approvata dall'*European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI), è tuttora sperimentale e oggetto di numerosi studi nazionali e internazionali finalizzati alla definizione di protocolli ben standardizzati sia nelle dosi che nelle modalità di conduzione, nonché all'identificazione dei pazienti eleggibili⁹. Inoltre devono essere ancora meglio definiti i profili di sicurezza ed

efficacia, specialmente a lungo termine. I risultati ottenuti fino a ora sono stati promettenti e incoraggianti e derivano principalmente dagli studi eseguiti su popolazioni pediatriche con allergia IgE mediata alle proteine del latte vaccino, all'uovo e alle arachidi¹⁰⁻¹².

Meno frequentemente sono stati sperimentati altri alimenti quali kiwi, frumento, mela, sedano e pesce¹³. Del tutto in analogia alla AIT (desensibilizzazione allergene specifica), la DOPA interferisce sul decorso naturale dell'allergia e con l'assunzione regolare e controllata dell'allergene specifico stimola il sistema immunitario a diminuire la reattività verso quell'allergene (desensibilizzazione) fino a sviluppare una tolleranza vera e propria, auspicabilmente definitiva¹⁴.

I pazienti eleggibili alla terapia, secondo le linee guida EAACI sono quelli con forme persistenti di allergia alle proteine del latte vaccino (PLV), all'uovo e alle arachidi a partire da circa 4/5 anni di età, senza particolari riferimenti alla gravità¹².

Alcuni gruppi hanno scelto di trattare solo pazienti con allergia moderata o moderata-grave per ridurre il rischio di anafilassi, altri invece sostengono l'opportunità di inserire anche pazienti con storia di anafilassi, proprio con l'obiettivo di liberarli dall'incubo dell'assunzione accidentale di alimenti con allergene nascosto e dalla dipendenza dall'adrenalina¹⁵.

I protocolli sulle modalità, timing, dosi di assunzione dell'allergene sono molto eterogenei ma nella maggior parte dei casi prevedono che tutte le fasi di aumento graduale della dose vengano eseguite in ambito ospedaliero e che le successive fasi di mantenimento vengano proseguite a domicilio. Esiste tuttavia un certo grado di variabilità dettato non solo da valutazioni cliniche o fattori personali, ma anche e soprattutto dal livello e tipo di organizzazione locale del Centro specialistico di riferimento, che deve comunque disporre di personale esperto e qualificato in grado di gestire la possibile insorgenza di eventi collaterali avversi di qualunque gravità¹⁶. Infatti, a dispetto dei benefici, la DOPA può indurre facilmente reazioni avverse di variabile gravità, fino ad arrivare allo shock anafilattico vero e proprio nei pazienti maggiormente reattivi¹⁷⁻¹⁹.

Per questo viene raccomandato di raccogliere prima dell'inizio della terapia il consenso informato del/i paziente/caregiver e l'informativa deve contenere e spiegare nei dettagli tutti i passaggi, le fasi e le procedure

della terapia, i rischi e i possibili benefici nonché le responsabilità del paziente e della famiglia nella conduzione domiciliare della terapia.

Ma non basta l'informativa scritta. Tutti noi ben sappiamo che una comunicazione efficace ed empatica e la costruzione di una relazione di fiducia e comprensione, sono elementi essenziali per ottenere il massimo grado di collaborazione e l'ottimale livello di consapevolezza da parte del nucleo familiare. Questo è particolarmente importante, si potrebbe dire vitale, per il percorso terapeutico della DOPA che nel suo complesso, richiede un costante impegno da parte della famiglia e il cui esito di conseguenza dipende in larga misura dall'attitudine, attenzione e soprattutto dal comportamento dei familiari durante le lunghe fasi di gestione domiciliare¹².

A tutto ciò va aggiunta la possibilità tutt'altro che remota che si verifichino reazioni avverse in corso di DOPA²⁰. Questo e l'impegno richiesto nella realizzazione del percorso possono rappresentare per il paziente/caregiver ulteriori motivi di rifiuto a intraprendere – o difficoltà a proseguire – questa strategia terapeutica. Con ciò, il fallimento dell'obiettivo primario della terapia: offrire al bambino la possibilità di vivere con maggiore sicurezza e serenità la propria allergia, di liberarsi dai vincoli della rigorosa esclusione dell'allergene dall'alimentazione e la dipendenza dai farmaci di emergenza, come l'adrenalina in caso di anafilassi. Solo la relazione di continua e stretta collaborazione tra il Centro specialistico e i pazienti è in grado di mantenere nel tempo lo stesso grado di attenzione e la conformità alle indicazioni fornite²¹. In questa ottica si può ipotizzare l'intervento al fianco del Centro specialistico di una figura infermieristica del territorio dedicata e se ne possono adombrare i possibili, probabili benefici: dal sostenere il bambino e il caregiver nella deospedalizzazione al controllo e rinforzo dell'organizzazione a lungo termine del percorso di desensibilizzazione²².

QUALE RUOLO POTREBBE AVERE L'INFERMIERE DOMICILIARE NELLA CONDUZIONE DELLA DOPA?

L'infermiere dovrebbe:

- contribuire a educare il paziente/caregiver alla consultazione/utilizzo dell'*action plan*, lo strumento fornito e redatto dal centro di riferimento con le indicazioni sulla conduzione domiciliare della terapia e gestione di primo livello delle eventuali reazioni avverse;
- affiancare la reperibilità dello specialista durante il periodo di assunzione dell'allergene a domicilio, redigendo un report ben strutturato per annotare ben precise e circostanziate informazioni sul paziente sottoposto al trattamento, con cadenze decise con il centro di riferimento (rade nella induzione lenta, più frequenti nella induzione veloce).

MA COME ORGANIZZARLO?

L'infermiere pediatrico del territorio che prende in carico un bambino in procinto di iniziare un percorso di desensibilizzazione, dovrebbe essere coinvolto dal centro di riferimento e ricevere le precise indica-

zioni sulla programmazione domiciliare della DOPA, quantità e modalità di preparazione del cibo nonché sui rischi per quel particolare bambino. Questa condivisione rende immediatamente attiva e consapevole la rete di cura che dovrebbe ovviamente includere anche il Pronto Soccorso di riferimento. L'infermiere dovrebbe poi tenere un colloquio preliminare con il caregiver e il bambino, per comprendere eventuali difficoltà logistiche, attitudini, abitudini e preferenze individuali al fine di ottimizzare e adeguarvi tempi, luoghi e modalità. L'intervento assistenziale dell'infermiere pediatrico dovrebbe essere effettuato direttamente presso il domicilio in alcune fasi critiche: nelle prime sedute previste dalla DOPA e in quelle che seguono ogni aumento del dosaggio di allergene; quando la situazione clinica è sotto controllo e non si ravvisano particolari criticità, si potrebbe passare all'utilizzo dei servizi di telemedicina.

A ogni appuntamento l'infermiere potrebbe svolgere appieno e con continuità il ruolo educativo che gli compete e che è parte integrante delle attività di assistenza. Innanzitutto si affianca al paziente/caregiver e lo guida nella consultazione/utilizzo dell'*action plan*, lo strumento fornito e redatto dal centro di riferimento con le indicazioni sulla conduzione domiciliare della terapia e gestione di primo livello delle eventuali reazioni avverse. In questo senso sarebbe auspicabile che l'infermiere verificasse periodicamente la capacità del genitore nell'affrontare situazioni di emergenza o eventi avversi moderati, (magari utilizzando strategie di *role playing*) e controllasse l'adeguata e corretta conservazione del kit di emergenza.

Tenendo conto dei rischi a cui è sottoposto un bambino trattato con desensibilizzazione orale, l'educazione al riconoscimento dei segni e sintomi di eventi avversi deve essere necessariamente associata all'addestramento delle abilità pratiche per l'uso corretto dei farmaci e dei presidi previsti per l'emergenza.

Sappiamo bene che la relazione e l'educazione sono essi stessi elementi di cura che richiedono tempo e continuità ma sono estremamente utili perché stimolano nel bambino -e nella famiglia- un atteggiamento sempre più adattivo e collaborativo. In questo modo si potrebbe programmare anche una sorta di valutazione periodica della qualità di vita del paziente, (utilizzando questionari validati, oltre al report standard) e si potrebbero indagare e precisare le relazioni tra qualità di vita e trattamento di desensibilizzazione.

IL REPORT

Il focus della relazione infermieristica o report dovrebbe vertere su:

- valutazione dello stato generale, psicologico ed emotivo del paziente/nucleo familiare;
- identificazione di atteggiamenti di sopravvalutazione o al contrario di sottostima del rischio di reazioni avverse;
- superficialità/incoerenza nella valutazione di eventuali sintomi;
- livello di attenzione per la gestione delle condizioni logistiche (presenza di co-fattori ambientali potenzialmente scatenanti), cliniche (emergenza di comorbidità), fisiche (sforzi, attività stressanti) e igieniche (preparazione dell'alimento e dosi) nel momento in cui viene assunto l'allergene;

- monitoraggio degli eventi avversi “minori”, con particolare attenzione alla sintomatologia gastrointestinale, poiché alcuni studi hanno dimostrato il rischio di sviluppo nel tempo esofagite eosinofila²³.

Un modello di report è riportato in Tabella I (A e B).

Il report, se compilato con continuità dall’infermiere del territorio consentirebbe sia al pediatra di famiglia che al pediatra allergologo del centro di riferimento di avere una visione globale e più oggettiva, sull’andamento della desensibilizzazione domiciliare e di poter modulare su questo il protocollo, le dosi di induzione e la lentezza o accelerazione delle fasi, realizzando con ciò una vera terapia personalizzata.

Il costante miglioramento della strategia in circolo virtuoso rinforzerebbe la spontanea adesione al protocollo e “premerebbe” l’importante impegno profuso da pazienti e famiglie. Nel complesso l’affiancamento Medico/Infermiere risulterebbe in un continuo rinforzo educativo; iniziato con l’effettiva comprensione delle istruzioni fornite dall’*action plan*, proseguirebbe con l’aiuto al corretto utilizzo dei farmaci e dell’allergene nelle prime assunzioni domiciliari, per arrivare al riconoscimento tempestivo dei segni e sintomi premonitori di grave reazione allergica.

Il fine ultimo è quello di aiutare i pazienti a superare eventuali ansie e

preoccupazioni che nel tempo potrebbero portare all’abbandono del protocollo e interruzione della DOPA e di far raggiungere anche ai pazienti più critici e reattivi, una soglia di desensibilizzazione sufficiente a proteggerli da possibili shock anafilattici a seguito di assunzioni accidentali dell’allergene in causa.

Tra i risultati attesi potremmo immaginare anche un consistente aumento del numero di pazienti arruolabili: se infatti è vero che l’impegno, l’attenzione e i rischi connessi alla DOPA sono tali da imporre un’accurata selezione dei pazienti arruolabili, l’affiancamento di un infermiere territoriale consentirebbe di allargare le maglie della selezione estendendola anche ai nuclei familiari più critici, quelli che sarebbero attualmente esclusi o per scarsa compliance, scarsa capacità di comprendere l’impegno della procedura, per scarsa attitudine all’igiene o per estrema gravità –rischio- dell’allergia.

Da un canto l’aumento della popolazione in studio e dall’altro la integrazione dei report infermieristici nei protocolli di sperimentazione, in combinazione con le opinioni dei pazienti/caregiver, potrebbero nel loro insieme contribuire in modo significativo anche alla ricerca clinica, offrendo ulteriori dati integrati su cui elaborare protocolli più sicuri e adeguati.

TABELLA I. A) Bozza di report da compilare da parte dell’infermiere allergologo.

All’inizio della assistenza domiciliare			
Anagrafica	DATA:		
Iniziali (o nome)			
Età			
Allergene/i principale/i			
Altri allergeni alimentari	1	2	3
Altri allergeni respiratori	1	2	3
In dieta priva di: (indicare alimento/i vietato/i)	1 2 3		
Familiari di riferimento: mamma - papà - parente - colf - fratello			
Data inizio DOPA			
Alimento in causa:			
Centro di riferimento			
Dott./prof			
Infermiere, dott.			
Tel. ospedale	1	2	
Tel. cellulare	1	2	
Reperibilità:	Sì		No
Sintomi	1 2 3		

Bibliografia

- 1 Sampath V, Abrams EM, Adlou B, et al. Food allergy across the globe. *J Allergy Clin Immunol* 2021;14:1347-1364. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.10.018>
- 2 Zicari AM, Indinnimeo L, De Castro G, et al. Food allergy and the development of asthma symptoms. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012;3:731-740. <https://doi.org/10.1177/039463201202500319>
- 3 Indinnimeo L, Baldini L, De Vittori V, et al. Duration of a cow-milk exclusion diet worsens parents' perception of quality of life in children with food allergies. *BMC Pediatr* 2013;13:203. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-203>
- 4 Schoos AM, Bulls D, Chawes BL, et al. Immunological Outcomes of Allergen-Specific Immunotherapy in Food Allergy. *Front Immunol* 2020;11:568598(2736). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.568598>
- 5 Proctor KB, Tison K, H Estrem H, et al. A systematic review of parent report measures assessing the psychosocial impact of food allergy on patients and families. *Allergy* 2021 Oct 13. <https://doi.org/10.1111/all.15140>
- 6 Shroba J, Das R, Bilaver L, et al. Food Insecurity in the Food Allergic Population: A Work Group Report of the AAAAI Adverse Reactions to Foods Committee. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;S2213-2198(21)01248-4. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.058>
- 7 Polloni L, Muraro A. Anxiety and food allergy: a review of the last two decades. *Clin Exp Allergy* 2020;50:420-441. <https://doi.org/10.1111/cea.13548>
- 8 Pepper Na, Assa'ad A, Blaiss M, et al. Consensus report from the Food Allergy Research & Education (FARE) 2019 Oral Immunotherapy for Food Allergy Summit. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146:244-249. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.05.027>
- 9 Muraro A, Hoffmann-Sommergruber K, Holzhauser T, et al., on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Protecting consumers with food allergies: understanding food consumption, meeting regulations and identifying unmet needs. *Allergy* 2014;69:1464-1472. <https://doi.org/10.1111/all.12453>
- 10 Muraro A, Lemanske Jr RF, Castells M, et al. Precision medicine in

TABELLA I. B) Bozza di report da compilare da parte dell'infermiere allergologo.

A ogni controllo						
DATA:				N. progressivo osservaz.:		
• Induzione ospedale/domicilio				• Mantenimento ospedale/domicilio		
Età attuale (a, m: ad es. 6, 4):						
Condizioni generali (scadenti, discrete, buone, eccellenti):						
Frequenta la scuola?				Sì		No
La mensa scolastica?				Sì		No
Le festine con compagni?				Sì		No
Somministrazione della dose						
Alimento	Quantità	Correttezza preparaz.	Ora assunz.	Attività fisica (sì/no) dopo (min)		N. dose dall'ultimo incremento
				Sì	No	
Osservazione						
EA	Shock	GI	Orale	Cute	Respiratorio	Min/h post. assunz
Eventuale terapia						
CSI	CSO	Adrenalina	Antistaminici	SABA	Altro	
Aspetti psicologici						
Paziente	Ansia (1-10)	Attenzione (1-10)	Attività	Comunicazione	Collaborazione (1-10)	
Punteggio						
Caregiver	Ansia (1-10)	Attenzione (1-10)	Attività	Comunicazione	Collaborazione (1-10)	
Punteggio						

- allergic disease—food allergy, drug allergy, and anaphylaxis — PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy* 2017;72:1006-1021. <https://doi.org/10.1111/all.13152>
- 11 Ogata M, Kido J, Nakamura K. Oral immunotherapy for children with cow's milk allergy. *Pathogens* 2021;10:1328. <https://doi.org/10.3390/pathogens10101328>
 - 12 Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE mediated food allergy. *Allergy* 2018;73:799-815. <https://doi.org/10.1111/all.13319>
 - 13 Caimmi D, Caffarelli C, Licari A, et al. Food allergy in primary care. *Acta Biomed* 2021;92(S7):e2021521. <https://doi.org/10.23750/abm.v92iS7.12416>
 - 14 Yu W, Hussey Freeland DM, et al. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy *Nat Rev Immunol* 2016;16:751-765. <https://doi.org/10.1038/nri.2016.111>
 - 15 Vandenplas Y, Brough HA, Fiocchi A, et al. Current guidelines and future strategies for the management of cow's milk allergy. *J Asthma Allergy* 2021;14:1243-1256. <https://doi.org/10.2147/JAA.S276992>
 - 16 Mori F, Giovannini M, Barni S, et al. Oral immunotherapy for food-allergic children: a pro-con debate. *Front Immunol* 2021;12:636612. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.636612>
 - 17 Iweala OI, Choudhary SK, Commins SP. Food allergy. *Curr Gastroenterol Rep* 2018;20:17. <https://doi.org/10.1007/s11894-018-0624-y>
 - 18 Tanno LK, Demoly P. Anaphylaxis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31(Suppl 26):8-10. <https://doi.org/10.1111/pai.13336>
 - 19 Barni S, Mori F, Giovannini M, et al. In situ simulation in the management of anaphylaxis in a Pediatric Emergency Department. *Intern Emerg Med* 2019;14:127-132. <https://doi.org/10.1007/s11739-018-1891-1>
 - 20 Kulmala P, Pelkonen AS, Kuitunen M, et al. Wheat oral immunotherapy was moderately successful but was associated with very frequent adverse events in children aged 6-18 years. *Acta Paediatr* 2018;107:861-870. <https://doi.org/10.1111/apa.14226>
 - 21 Barker S, Daniels L, Chang YS, et al. Allergy education and training for physicians. *World Allergy Organ J* 2021;14:100589. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100589>
 - 22 Daniels L, Barker S, Chang YS, et al. Harmonizing allergy care-integrated care pathways and multidisciplinary approaches. *World Allergy Organ J* 2021;14:100584. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100584>
 - 23 Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:624-629. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2014.08.004>

Commento a cura di: Commissione Prevenzione delle malattie allergiche SIAIP: Riccardina Tesse¹, Elvira Verduci², Sofia D'Elcios³, Giuliana Ferrante⁴, Sara Rosati⁵, Lorenzo Drago², Diego Peroni⁵

¹ Ospedale Giovanni XXIII, Bari; ² Università di Milano; ³ AOUP Pisa; ⁴ Università di Verona; ⁵ Università di Pisa

Prevenzione delle allergie alimentari nella prima infanzia: le raccomandazioni EAACI 2020

Recentemente una Task Force multidisciplinare internazionale di esperti composta dai rappresentanti di 11 diverse nazioni ha redatto un aggiornamento delle linee guida pubblicate nel 2014 dall'EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*)¹ sulla prevenzione dell'allergia alimentare di tipo IgE-mediata in bambini fino a 5 anni di età, nella popolazione generale e ad alto rischio². Queste raccomandazioni, non applicabili per bambini che hanno già sviluppato un'allergia alimentare, né riferibili a forme di allergia non IgE mediate, sono il frutto della sistematica revisione di 41 trial randomizzati e 5 studi prospettici. È stato utilizzato un consolidato approccio di valutazione (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*, GRADE) che, minimizzando i bias, definisce il grado di evidenza del rischio^{3,4}.

Queste raccomandazioni sono rivolte a specialisti, soprattutto pediatri e allergologi, per assistere le famiglie nell'approccio alla prevenzione delle allergie alimentari infantili. Sottolineano come sia importante evitare restrizioni alimentari potenzialmente dannose alle donne in gravidanza o in allattamento o ai bambini stessi, pesando rischi e benefici, costi per le famiglie e per la società. Di seguito sono sintetizzate le principali conclusioni della revisione.

In linea con le indicazioni della *World Health Organization* le linee guida dell'EAACI anche nella forma aggiornata promuovono naturalmente l'allattamento materno esclusivo, preferibilmente per almeno 6 mesi, anche se le evidenze che esso possa prevenire le allergie alimentari in generale o specificamente l'allergia al latte vaccino sono insufficienti. Quando è necessario introdurre un sostituto del latte materno nella dieta del lattante la raccomandazione aggiornata dell'EAACI è di evitare nella prima settimana di vita comunque l'integrazione regolare con una formula adattata normale nei bambini allattati al seno, in quanto potrebbe essere associata a un rischio maggiore di sviluppare un'allergia alimentare. Una temporanea alternativa potrebbe essere rappresentata dal latte materno di una donatrice, da un idrolisato proteico del latte vaccino o da una formula a base di aminoacidi, a seconda delle necessità cliniche e nutrizionali del bambino e di fattori culturali ed economici delle famiglie. Però non esiste una consistente evidenza che l'utilizzo di un idrolisato proteico come sostituto della formula adattata di proteine del latte vaccino per un periodo più lungo, riduca il rischio di allergia alimentare né che possa essere dannoso. Resta anche sconsigliata l'introduzione di una formula di latte a base di proteine della soia nei primi 6 mesi di vita per prevenire l'allergia al latte vaccino nei bambini, per i potenziali rischi legati alle concentrazioni di fitati, alluminio, e fitoestrogeni (isoflavoni).

La revisione inoltre suggerisce che evitare alimenti potenzialmente allergenici (latte, uova) durante la gravidanza,

l'allattamento o nell'infanzia anche in combinazione con altri interventi non ha alcun effetto o solo minimo sul rischio di allergia alimentare nei bambini, con una evidenza incerta. Anzi il rischio associato a una dieta non bilanciata o la ridotta assunzione di nutrienti vitali e fibre avrebbe un effetto negativo sulla salute delle donne in gravidanza o allattamento e sui bambini in età prescolare. Nello specifico la Task Force dell'EAACI dopo la revisione di 6 studi sull'argomento, suggerisce che ad esempio l'introduzione di piccole quantità di uovo ben cotto rispetto a quello crudo o pastorizzato all'epoca dello svezzamento, tra i 4 e i 6 mesi, nella popolazione generale di lattanti come in quella ad aumentato rischio per allergie, verosimilmente riduce il rischio di allergie alimentari nella prima infanzia, con un livello di moderata evidenza. Gli studi considerati si basano sull'impiego di uova bollite per 10-15 minuti, e somministrate in quantità di 2 grammi di proteine di albumine per settimana o meno per prevenire l'allergia all'uovo. Reazioni avverse incluso lo shock anafilattico sono state riportate in studi in cui venivano impiegate uova crude. Pertanto le linee guida ne sconsigliano l'utilizzo per i potenziali rischi rispetto ai benefici. Dalla revisione di 3 trial nella popolazione ad alta prevalenza di allergia ad arachidi, il consumo regolare di arachidi dai 4 ai 6 mesi di vita, in una forma edibile adeguata all'età (non come alimento solido per il rischio di inalazione!), nei bambini ad aumentato rischio di allergia, rispetto alla popolazione generale, probabilmente (livello di certezza moderato) riduce l'allergia all'arachide in età infantile rispetto alla esclusione dalla dieta dell'alimento nei primi 5 anni di vita.

Analogamente, la revisione sistematica di 8 trial sull'uso di vitamine e olio di pesce durante la gravidanza, proseguito durante l'allattamento o somministrato nei bambini fino a 5 anni di età, non inciderebbe in maniera certa sulla prevenzione delle allergie ad alimenti nei bambini piccoli, tranne nella popolazione pediatrica ad alto rischio ma con un livello di evidenza inconsistente. Viene quindi rimarcato che la supplementazione con vitamine, minerali e omega 3 può essere di beneficio in gravidanza o durante l'allattamento ma non con la finalità di prevenire le allergie alimentari nei bambini piccoli. Sull'impiego di prebiotici e/o probiotici nelle stesse fasi di vita l'analisi di nove studi eterogenei per dimensione, tempi e durata della loro introduzione, non hanno permesso di elaborare una univoca chiara raccomandazione dell'effetto preventivo sulle allergie alimentari nei bambini studiati.

Infine la Task Force dell'EAACI ha valutato: a) l'utilizzo della vaccinazione con Bacillo Calmette-Guérin in popolazioni dove è alta l'incidenza della tubercolosi; b) dell'immunoterapia orale per la polvere di casa in bambini ad alto rischio; c) l'uso di emollienti come barriera cutanea per prevenire le allergie alimentari, conclu-

Letteratura in pillole

dendo che nessuno dei suddetti interventi avrebbe un impatto significativo sulla prevenzione dell'allergia agli alimenti dei bambini studiati.

Bibliografia

- 1 Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Primary prevention of food allergy. *Allergy* 2014;69:590-601. <https://doi.org/10.1111/all.12398>
- 2 Halken S, Muraro A, de Silva D et al. EAACI guideline: Preventing the development of food allergy in infants and young children (2020 update). *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32:843-858. <https://doi.org/10.1111/pai.13496>
- 3 de Silva D, Halken S, Singh C, et al. Preventing food allergy in infancy and childhood: systematic review of randomised controlled trials. *Pediatr Allergy Immunol* 2020;31:813-826. <https://doi.org/10.1111/pai.13273>
- 4 Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013;66:719-725. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.03.013>

CORRISPONDENZA

Diego Peroni
perodiego@gmail.com

Come citare questo articolo: Prevenzione delle allergie alimentari nella prima infanzia: le raccomandazioni EAACI 2020. Commento a cura della Commissione Prevenzione delle malattie allergiche SIAIP. Tesse R, Elvira E, D'Elcios S, et al. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2022;36(01):28

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Letteratura in pillole

Commento a cura di Annamaria Sapuppo

UO Clinica Pediatrica, AOU Policlinico "G. Rodolico", Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania

Differentiation of COVID-19 signs and symptoms from allergic rhinitis and common cold: an ARIA-EAACI-GA²LEN consensus

J. Hagemann, G.L. Onorato, M. Jutel, et al.

Allergy 2021;76:2354-2366. <https://doi.org/10.1111/all.14815>

INTRODUZIONE

La malattia da Coronavirus, causata dal virus SARS-CoV-2, rappresenta la patologia su cui negli ultimi 2 anni si è maggiormente focalizzata l'attenzione di molti studi e pubblicazioni scientifiche.

Uno degli aspetti maggiormente studiati è sicuramente quello correlato alla molteplicità delle manifestazioni cliniche riscontrate nei pazienti, tra cui dispnea, tosse, febbre, astenia, artromialgie, diarrea, vomito, cefalea, ecc., con relativi diversi livelli di gravità. Tenendo anche conto che alcuni soggetti rimangono asintomatici, la diagnosi non risulta sempre agevole, incrementando potenzialmente il rischio di diffusione dell'infezione.

In aggiunta, tra i sintomi associati alla malattia da Coronavirus vi sono anche quelli legati alle alte vie respiratorie, come rinorrea, starnuti, congestione nasale, faringodinia. Tra l'altro, questa categoria di sintomi sembrerebbe essere prevalente nei soggetti colpiti dalla variante "omicron" del virus SARS-CoV-2, attualmente prevalente in Italia, come riportato da alcuni studi recenti. Quanto descritto sarebbe coerente col processo di "adattamento evolutivo" del virus nei confronti dell'uomo che, pur incrementando la sua contagiosità, sembrerebbe essere meno "pericoloso" dal punto di vista della possibile evoluzione clinica verso l'insufficienza respiratoria e l'exitus, che ha portato nel 2020 al lockdown generalizzato in diversi paesi.

Tale aspetto è di fondamentale importanza, se pensiamo che non esiste solo il SARS-CoV-2, ma tantissimi altri virus capaci di attaccare le vie respiratorie alte, ad esempio altri Coronavirus, i virus influenzali e parainfluenzali. Inoltre, i sintomi sopra descritti possono riscontrarsi anche in altre condizioni, come le comuni riniti allergiche, complicando il processo di diagnosi differenziale.

Per prevenire ulteriori chiusure non necessarie di servizi essenziali, come le scuole o gli uffici pubblici, il triage richiesto per una precoce identificazione del virus richiede un ulteriore miglioramento.

numero consistente di pazienti asintomatici, in particolare modo in età pediatrica.

Un aspetto fondamentale è dato dalla necessità di avere a disposizione adeguati test di screening: bisogna innanzitutto considerare che non in tutti i paesi i test molecolari quantitativi basati sulla tecnica RT-PCR (Reverse Transcriptase-PCR) per la diagnosi della malattia da Coronavirus sono facilmente accessibili. A oggi, per fortuna, le nostre capacità diagnostiche sono notevolmente migliorate rispetto all'inizio della pandemia, con lo sviluppo anche dei test antigenici rapidi qualitativi¹, che permettono una diagnosi ancora più precoce. A livello globale, pertanto, i governi dei paesi industrializzati hanno sicuramente investito molto al fine di potenziare le capacità diagnostiche nei confronti del SARS-CoV-2, già durante le visite di triage/ambulatoriali, al fine di identificare precocemente un caso sospetto e adottare le opportune misure di isolamento.

Altri investimenti sono stati concentrati sullo sviluppo di vaccini efficaci per rallentare l'avanzata della pandemia, con conseguente riduzione della probabilità di complicanze gravi, di ricovero ospedaliero e di exitus nei soggetti vaccinati rispetto ai non vaccinati².

I sintomi associati al SARS-CoV-2 sono ormai ritenuti "polimorfici", potendo interessare potenzialmente diversi organi e apparati, con diversi livelli di gravità (dispnea, tosse, artromialgie, faringodinia, nausea, vomito e diarrea, cefalea, coagulopatia, insufficienza respiratoria ecc.), non ancora ben spiegati da un punto di vista patogenetico^{3,4}. Ad esempio, la disgeusia e la disosmia, frequentemente segnalate in Occidente, tanto da essere state considerate significative per la diagnosi, se in associazione ad altri sintomi compatibili, sono state meno riportate negli studi condotti nei paesi orientali⁵.

Inoltre, è stata anche descritta una certa prevalenza dei disturbi del tratto respiratorio superiore, che risulta essere significativa in età pediatrica, rendendo difficile distinguere il COVID-19 dalle comuni infezioni respiratorie alte o dalle riniti allergiche^{6,7}.

Pertanto, risulta essenziale elaborare un adeguato sistema di screening, possibilmente anche basato su algoritmo digitale, al fine di migliorare la diagnosi differenziale di questi pazienti, specie in un prossimo futuro in cui il virus SARS-CoV-2 dovrebbe andare a coesistere con gli altri virus comuni che danno luogo a infezioni respiratorie.

Alcune revisioni sistematiche e meta-analisi si sono concentrate su questo aspetto, ma ancora alcuni aspetti non sono stati ben chiariti in base alle conoscenze disponibili.

CORRISPONDENZA

Annamaria Sapuppo

annamaria.pan@gmail.com

Come citare questo articolo: Differentiation of COVID-19 signs and symptoms from allergic rhinitis and common cold: An ARIA-EAACI-GA²LEN consensus. Commento a cura di A. Sapuppo. Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica 2022;36(01):29-30

© Copyright by Società Italiana di Allergologia e Immunologia Pediatrica



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

DIFFERENZIAMENTO DEI SEGNI E SINTOMI COVID-19 DA QUELLI DELLA RINITE ALLERGICA E DEL RAFFREDDORE COMUNE

Uno dei problemi principali legati alla malattia da coronavirus è il riconoscimento precoce della stessa, visto il

Il gruppo di specialisti afferenti alla rete ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*), che fa parte dell'EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) - GA²LEN (*Global Allergy and Asthma European Network*), ha promosso a inizio 2021 una survey volta a stabilire una consensus sulla diagnosi differenziale delle diverse patologie respiratorie e la malattia da Coronavirus, da cui elaborare un algoritmo specifico^{8,9}. Il questionario includeva una serie di aspetti relativi ai sintomi delle basse e delle alte vie respiratorie associati a COVID-19, al raffreddore comune e alla rinite allergica. Agli intervistati, provenienti da 37 paesi diversi, è stato chiesto di compilare un questionario e di valutare nello specifico cinque sintomi "nasali", tre sintomi "oculari", *disgeusia*, *disosmia*, *tosse*, *respiro sibilante* e *mal di gola*. Per ogni domanda, c'era una dichiarazione sulla frequenza e sulla gravità (da 0 a 10) e un'ulteriore valutazione globale finale (da 0 a 10) per stabilire se vi fosse accordo o meno sull'associazione di un sintomo con una delle patologie analizzate.

Tra i sintomi analizzati, i partecipanti alla survey hanno associato maggiormente la tosse, la *dispnea*, *disgeusia* e *disosmia* alla malattia da Coronavirus, col punteggio massimo di severità (pari a 10), mentre il *prurito nasale e oculare*, gli *starnuti*, il *rossore oculare* e il *wheezing* sono stati maggiormente associati alle riniti allergiche; il raffreddore comune, invece, è stato maggiormente correlato al *naso chiuso* e alla *rinorrea anteriore*, in misura minore alla faringodinia, agli starnuti e alla disosmia. Il dolore nasale e oculare non sarebbero stati significativamente associati a nessuno dei 3 gruppi di patologie analizzati.

Tuttavia, non sono stati inseriti sintomi relativi ad altri apparati, ma sicuramente questo rappresenta un primo tentativo di creare un algoritmo utile al fine del processo diagnostico.

Un altro studio recente, anch'esso condotto nel 2021, ha provato ad ampliare quanto riportato in questa survey, analizzando la sintomatologia tipica da malattia di Coronavirus in una casistica più o meno ampia di pazienti di diverse fasce d'età, alcuni dei quali affetti da asma, BPCO e rinite allergica¹⁰. In generale, la *febbre*, la *tosse secca*, l'*alterazione del gusto e dell'olfatto*, la *diarrea* e la *dispnea* sarebbero più significativamente associati a COVID-19 rispetto alle altre patologie analizzate. Il *wheezing*, invece, risulterebbe prevalente nell'asma e nella BPCO, in quest'ultimo caso in associazione alla *tosse grassa*, mentre il *prurito* e la *rinorrea anteriore* sarebbero più frequenti nella rinite allergica, confermando quanto già visto nella survey.

Quanto visto finora dimostra quanto sia importante coinvolgere medici provenienti da diverse specialità e diverse parti del mondo al fine di migliorare le conoscenze sulla

malattia da SARS-CoV-2. Questo primo tentativo di consensus rappresenta sicuramente un punto di partenza su cui riflettere per avviare ulteriori indagini da estendere ad altri gruppi di lavoro in futuro, anche a livello nazionale.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Gao J, Quan L. Current status of diagnostic testing for SARS-CoV-2 infection and future developments: a review. *Med Sci Monit* 2020;26:e928552-1-e928552-7. <https://doi.org/10.12659/MSM.928552>
- 2 Taib NAA, Raja DB, Teo AKJ, et al. Characterisation of COVID-19 deaths by vaccination types and status in Malaysia between February and September 2021. *Lancet Reg Health West Pac* 2022;18:100354. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2021.100354>
- 3 Mair M, Singhavi H, Pai A, et al. A meta-analysis of 67 studies with presenting symptoms and laboratory tests of COVID-19 patients. *Laryngoscope* 2021;131:1254-1265. <https://doi.org/10.1002/lary.29207>
- 4 Wakabayashi M, Pawankar R, Narazaki H, et al. Coronavirus disease 2019 and asthma, allergic rhinitis: molecular mechanisms and host-environmental interactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2021;21:1-7. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000699>
- 5 Liu X, Li X, Sun T, et al. East-West differences in clinical manifestations of COVID-19 patients: A systematic literature review and meta-analysis. *J Med Virol* 2021;93:2683-2693. <https://doi.org/10.1002/jmv.26737>
- 6 Bédard A, Basagaña X, Anto JM, et al. Treatment of allergic rhinitis during and outside the pollen season using mobile technology. A MASK study. *Clin Transl Allergy* 2020;10:62. <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00342-x>
- 7 Pormohammad A, Ghorbani S, Khatami A, et al. Comparison of influenza type A and B with COVID-19: A global systematic review and meta-analysis on clinical, laboratory and radiographic findings. *Rev Med Virol* 2021;31:e2179. <https://doi.org/10.1002/rmv.2179>
- 8 Bousquet JJ, Schünemann HJ, Togias A, et al. Next-generation ARIA care pathways for rhinitis and asthma: a model for multimorbid chronic diseases. *Clin Transl Allergy* 2019;9:44. <https://doi.org/10.1186/s13601-019-0279-2>
- 9 Courbis AL, Murray RB, Arnavielhe S, et al. Electronic Clinical Decision Support System for allergic rhinitis management: MASK e-CDSS. *Clin Exp Allergy* 2018;48:1640-1653. <https://doi.org/10.1111/cea.13230>
- 10 Sarhan RM, Mohammad MF, Boshra MS. Differential clinical diagnosis and prevalence rate of allergic rhinitis, asthma and chronic obstructive pulmonary disease among COVID-19 patients. *Int J Clin Pract* 2021;75:e14532. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14532>