

## AGGIORNAMENTI

### RIVISTE SINTETICHE

PIANTE GENETICAMENTE MODIFICATE:  
UNA GRANDE OPPORTUNITA' SOCIALE 3  
*Francesco Sala - Barbara Basso - Manuela Rigano*

FATTORI DI RISCHIO PER SENSIBILIZZAZIONE ED ALLERGIA  
AL LATICE E RAPPORTI TRA LATICE ED ALIMENTI 13  
*Roberto Bernardini - Elio Novembre - Alberto Vierucci*

FLOGOSI ALLERGICA E CITOCHINE: RECENTI ACQUISIZIONI 20  
*Giorgio Ciprandi - Maria Angela Tosca - Simone Negrini - Arsenio Corrado Negrini*

### INTERVISTA

DALL'ARGENTINA ALLA WAO 28  
*Intervista al Prof. Carlos E. Baena-Cagnani di Paolo Falagiani*

### SELEZIONE BIBLIOGRAFICA a cura di Giuse Valcurone

EFFICACIA E SICUREZZA DEL BIS-BUTIL-CARBOETILENE NEL TRATTAMENTO DELLA SCABBIA 33  
*S. Masci - M. Bruno - P. Falagiani - L. Finizio - G. Riva - D. Simonetto*

VALUTAZIONI DELL'EFFETTO RISPARMIANTE GLI STEROIDI ESERCITATO DALLA CREMA  
XANTHENA® IN PAZIENTI CON DERMATITE ATOPICA DA LIEVE A MODERATA 33  
*N. Cassano - A. Amoroso - S. Masci - S. De Paola - S. Salvatori - C.P. Agnusdei - S. Calabretta - A. Callea  
F. Cellini - S. Centofanti - M. Cuomo - S. Curia - S. Dattola - C. De Caro - L. Del Brocco - L. Donato  
A. Ferrari - R. Lopreato - A. Puglisi - G. Ruggiero - F.M. Russo - G. Valenti - R. Vernaci - F. Verrina  
G. Liotti - G.A. Vena*

PRODOTTI MICROBICI NELLA PREVENZIONE E TERAPIA DELLA ALLERGIA 34  
*P.M. Matricardi - B. Björkstén - S. Bonini - J. Bousquet - R. Djukanovic - S. Dreborg - J. Gereda - H.J. Malling  
T. Popov - E. Raz - H. Renz - A World for the EAACI Task Force 7*

EFFETTO DI UN LISATO DI *ENTEROCOCCUS FAECALIS* FK-23 (LFK) SULL'AUMENTO  
DI EOSINOFILI INDOTTO DA ALLERGENI NEL PERITONEO DEL TOPO 36  
*T. Shimada - L. Cheng - M. Ide - S. Fukuda - T. Enomoto - T.T. Shirakawa*

LANA DI COTONE NEGLI ALBERI DI PINO 36  
*G. Rolla - F. Nebiolo - G. Guida - P. Marsico - G. Riva - S. Zanotta*

IMMUNOTERAPIA SUBLINGUALE NEL CONTESTO DI UN PROGRAMMA DI PERFEZIONAMENTO  
DELLA PRATICA CLINICA IN AMBITO ALLERGOLOGICO 36  
*M. Marogna - A. Massolo*

IMMUNOTERAPIA ORALE E SUBLINGUALE IN PAZIENTI PEDIATRICI 37  
*G. Passalacqua - C.E. Baena-Cagnani - M. Berardi - G.W. Canonica*

EPIDEMIOLOGIA DELLA DERMATITE ATOPICA IN SCOLARI ITALIANI 38  
*G. Girolomoni - D. Abeni - C. Masini - F. Sera - F. Ayala - A. Belloni-Fortina - E. Bonifazi - P. Fabbri  
C. Gelmetti - G. Monfrecola - A. Peserico - S. Seidenari - A. Giannetti*

IL-9 E ASMA 38  
*H.P. Hauber - M.K. Tulic - Q. Hamid*

L'ASSOCIAZIONE DI PRICK TEST CUTANEI E DI PATCH TEST (APT <sub>s</sub> ) FACILITA LA IDENTIFICAZIONE DI PAZIENTI ALLERGICI ALLE ARACHIDI CON DERMATITE ATOPICA <i>S. Seidenari - F. Giusti - L. Bertoni - L. Mantovani</i>	39
---	----

---

## RUBRICHE

---

### IMMUNOLOGIA

L'ANGOLO DELL'IMMUNOLOGO <i>Gianni Mistrello</i>	40
---	----

### ALLERGOLOGIA

GUIDA PER LA VACCINAZIONE ANTIALLERGICA CON ALLERGOIDE SUBLINGUALE IN COMPRESSE O GOCCE <i>Marco Bruno - Paolo Falagiani</i>	45
---	----

### VARIE

CROCUS STORY IL FIORE DEGLI DEI. Storia di una preziosa polverina: lo zafferano, l'oro rosso della Sardegna <i>Giuseppe Vargiu</i>	49
--	----

L'ORGANIZZAZIONE IN "RETE REGIONALE" DEI SERVIZI SANITARI, L'ESPERIENZA DELLA REGIONE PIEMONTE <i>Maria Maspoli - Caterina Attisano - Maurizio Galimberti</i>	53
--	----

FISIOTERAPIA E TERAPIA ALLOPATICA NELLA TUBARITE CRONICA <i>Ivan Trimarchi</i>	59
---	----

### CONVEGNI CONGRESSI COMUNICAZIONI VARIE

#### NOTIZIE DAI CONGRESSI

EAACI 2003: ALLERGY AS A GLOBAL PROBLEM Sicurezza di una immunoterapia sublinguale ultrarapida (24-30 minuti) in pazienti con rinite allergica e/o asma <i>R.E. Rossi - G. Monasterolo</i>	65
--	----

Efficacia della immunoterapia sublinguale con allergoide in bambini con rinite allergica da acari: un anno di valutazioni rinomanometriche <i>J. Onorato - S. Beretta - C. Bardelli - P. Maggi</i>	67
---	----

Tolleranza della immunoterapia con allergoide sublinguale <i>A. Melchiorre</i>	68
---	----

Immunoterapia sublinguale con allergoide in un caso di risposta IgE localizzata. Descrizione di un caso clinico <i>C. Gemignani - F. Turatello - A. Bordin - T. Cirilli - G. Marcer</i>	69
--	----

CALENDARIO DEI CONGRESSI	70
--------------------------	----

---

<b>RECENSIONI</b> a cura di <b>Giuse Valcurone</b>	74
--	----

---

<b>QUESITI</b> a cura di <b>Paolo Falagiani</b>	78
---	----

*L'articolo del Prof Sala e del suo gruppo è estremamente stimolante per l'attualità dell'argomento trattato. Infatti di vegetali geneticamente modificati si parla praticamente tutti i giorni, in famiglia, al negozio, sui media. Spesso se ne parla con paura, tipo "oddio, in questa polenta non ci sarà mica il mais modificato?!". Sì. Molta gente ha proprio paura delle modificazioni genetiche. Non escludo che questa paura nasca anche dal pensiero che questo DNA modificato possa in qualche maniera contaminarci, entrare nelle nostre cellule, farci diventare uomo-carota o donna-patata. Chissà? Se costoro sapessero che gli alimenti naturali sono anch'essi pieni di DNA, chimicamente simile al 99% a quello modificato, forse si nutrirebbero solo di flebo. Se sapessero che il nostro DNA subisce rilevanti mutazioni da radiazioni ionizzanti ambientali, particolarmente intense in aereo ed in alta montagna, forse non uscirebbero più di casa. Sì, penso che sia proprio giunto il momento di dedicare più tempo e più energie alla divulgazione scientifica. Mentre per i politici e gli amministratori della cosa pubblica bisognerebbe organizzare dei corsi intensivi, perché spesso è proprio da quella parte che viene la confusione. Per carità, alcune perplessità sono più che giustificate, ad esempio sul piano sanitario e su quello ambientale. Sul piano sanitario è giusto porsi il problema della allergicità di questi alimenti modificati, soprattutto dopo lo scandalo della soia che è risultata contaminata allergologicamente dalla noce brasiliana. Ma ciò è nato da un errore concettuale enorme di chi ha disegnato quel progetto. Hanno fatto la "fesseria" più grande di questo mondo, andando a prendere il gene mancante proprio da uno degli alimenti più allergenici, con l'ovvio risultato di trasportare alcuni epitopi allergenici nella soia. Se solo prima avessero chiesto il parere di un Allergologo sarebbero stati fortemente dissuasi e convinti a cercare un'altra strada. Comunque, come giustamente si sottolinea nell'articolo, il sistema di controllo ha funzionato, tant'è che questa soia è stata bloccata. Peraltro c'è anche chi batte la via dei vegetali modificati per essere ipoallergenici, eliminando quelle sequenze che sovrintendono alla sintesi degli allergeni maggiori (ho sentito parlare anche di gatti transgenici ipoallergenici). Personalmente io sono un po' scettico. I linfociti Th2 e le IgE sono troppo furbi. Li puoi fregare una volta o due, ma poi trovano sempre la strada per scatenare reazioni anche verso l'antigene nuovo. Anche le perplessità sul piano ambientale sono più che giustificate. È giusto avere la certezza che le nuove specie non mettano in pericolo la biodiversità andando a trasformare le specie naturali. E su questo l'articolo che segue ci rassicura. In ogni caso, quando l'utilizzo di vegetali geneticamente modificati sarà ampiamente diffuso in agricoltura, bisognerà ricordarsi dell'insegnamento di San Francesco di Assisi, il quale raccomandava ai suoi monaci contadini (ora et labora) di riservare nei campi coltivati una zona incolta, ove la natura potesse esprimersi liberamente secondo il disegno di Dio.*

Paolo Falagiani

## PIANTE GENETICAMENTE MODIFICATE: UNA GRANDE OPPORTUNITA' SOCIALE

FRANCESCO SALA - BARBARA BASSO - MANUELA RIGANO

Dipartimento di Biologia - Università degli Studi di Milano

### RIASSUNTO

Oggi, a vent'anni dalla messa a punto delle metodologie per produrre piante GM (geneticamente modificate), le applicazioni sono estremamente diversificate. Con l'integrazione di uno o pochi geni è possibile conferire resistenza ai principali parassiti delle piante coltivate, così come è possibile conferire resistenza alla siccità, alla salinità e al freddo. Ma è anche possibile produrre piante con elevato valore nutrizionale (più vitamine, proteine, antiossidanti), piante che sintetizzano vaccini contro malattie infettive e tumori (colera, epatite, AIDS, melanoma), nuovi carburanti e nuove materie plastiche. Innumerevoli sono anche le possibili applicazioni nel settore della protezione ambientale: piante che facciano a meno di fitofarmaci, alberi coltivati sterili che non interferiscano con la biodiversità naturale, piante che depurino i suoli da inquinanti industriali come piombo o cromo. Si consideri anche che il considerevole aumento della produttività previsto con l'uso delle nuove piante potrà ridurre la necessità di abbattere foreste per produrre più cibo e più materiale per l'uso umano.

Piante GM sono oramai coltivate ed utilizzate da più di 3 miliardi di persone in diversi paesi del mondo. Eppure sono avversate in Italia ed in Europa: abbiamo ragione noi o sono nel giusto coloro che, nelle Americhe ed in Asia, hanno deciso di dare notevole sviluppo alla ricerca e alle sue applicazioni?

Questo articolo tenta di dare risposte razionali a questa e ad altre domande.

### PAROLE CHIAVE

Piante geneticamente modificate - Principio di Precauzione - Vaccini in piante GM - Lysenko.

### Introduzione

Tre miliardi di persone, nel mondo, utilizzano le piante GM. Queste persone vivono in paesi come gli USA, il Canada, la Cina, l'India, ed il Sud Africa, con i più diversi sistemi politici ed economici. La rimanente popolazione mondiale vive in paesi che o non possiedono ancora la tecnologia (paesi poveri) o la avversano. Tra i paesi che la avversano con più accanimento troviamo alcuni dei maggiori rappresentanti della Comunità Europea. Tra questi, l'Italia si distingue per la posizione più intransigente: "tolleranza zero" nei confronti dei semi e dei prodotti GM! E' recente la notizia del sequestro di un'ingente partita di semi di mais, e di campi con esso seminati, perché un'analisi ha evidenziato la presenza di tracce (sembra lo 0.1%) di semi GM contaminanti.

L'atteggiamento dell'Italia è davvero peculiare: è il paese che meno ha speso nella ricerca sulla sicurezza delle piante GM, ma è anche quello che ha deciso che queste sono pericolose per la salute, per l'ambiente e, comunque, non convergono economicamente.

Ha ragione l'Italia o ha ragione il resto del mondo? Non è una questione di secondaria importanza. Se abbiamo ragione noi allora vi saranno notevoli riflessi negativi nei paesi che hanno sottovalutato i pericoli connessi con l'uso delle piante OGM. Ma se hanno ragione gli altri paesi, l'Italia potrebbe trovarsi presto nella situazione della Russia di Lysenko.

Forse non tutti ricordano il caso Lysenko: si tratta del genetista agrario russo che negli anni '35-36 sostenne che i geni non esistevano e che le leggi di Mendel (che stanno alla base della genetica moderna) erano un'invenzione borghese. Secondo Lysenko, avrebbe invece avuto ragione Lamark, un altro scienziato che sosteneva che i caratteri genetici sono plasmati dall'ambiente. Parve alla classe politica russa del tempo che questa teoria fosse più confacente alle concezioni marxiste: infatti, era più utile pensare che anche i caratteri genetici dell'uomo potessero essere plasmati dalle condizioni ambientali. Il risultato fu che la genetica agraria dell'Unione Sovietica si fermò al 1930. L'agricoltura russa collassò. Il popolo soffrì la fame. Si rese necessario importare frumento ed altri generi agrari dal Canada e dagli USA. Il riconoscimento della validità delle leggi di Mendel arrivò solo nel 1970. La Cina, un altro paese marxista, non rifiutò Mendel, diede invece grande slancio alla scienza anche negli anni della sua "Rivoluzione culturale" (1966-1976) e sviluppò una moderna ricerca agraria basata sulla genetica moderna in base alla quale riuscì a creare piante e soprattutto ibridi di riso ad alta produttività. La Cina salvò il suo popolo dalla fame e sta oggi divenendo una potenza nel settore delle piante GM.

Perché abbiamo citato il caso Lysenko? Perché ha molte analogie con l'attuale caso italiano. Dopo 100 anni di ottimo e continuo lavoro di miglioramento genetico dei nostri ricercatori, lavoro che ha portato agli attuali prodotti tipici italiani di grande pregio, oggi viene chiesto ai ricercatori di fermare la scienza al 1983: assenso all'incrocio fra varietà sessualmente compatibili, molte perplessità sulla mutagenesi (con mutageni chimici o fisici, quali le radiazioni ionizzanti) e assoluto divieto di applicare le nuove metodologie basate sull'isolamento di geni e sulla loro integrazione in piante GM.

E' nostra convinzione che, di questo passo, l'Italia non finirà alla fame, come la Russia di Lysenko. La nostra situazione è diversa! Ma l'agricoltura italiana arriverà al tracollo, e ciò, soprattutto, quando tra pochissimi anni sarà posto termine, come programmato, agli aiuti agricoli comunitari.

L'Italia ha dunque deciso di rinunciare alle piante GM. E' perlomeno utile sapere a cosa rinunciamo!

## Piante GM, cosa sono?

Le piante oggi coltivate non sono "naturali" (figura 1). Il mais, il riso, il melo, la vite sono il risultato di una lunga serie di modifiche introdotte dal genetista vegetale per creare un prodotto di maggiore valore nutritivo, commerciale o industriale. Le metodologie di miglioramento genetico usate, soprattutto nel secolo appena concluso, si basavano essenzialmente su due approcci: incrocio e mutagenesi. Il primo prevede il rimescolamento dei cromosomi dei due genitori nella progenie e la selezione di piante con una nuova e favorevole combinazione genica. Il secondo è basato su trattamenti chimici (con sostanze mutagene) o fisici (con radiazioni ionizzanti), in dosi tali da indurre modifiche casuali nei geni della pianta, e sulla selezione delle piante che portino modifiche vantaggiose (miglior prodotto, migliore resistenza ai patogeni, ecc.).

In entrambe i casi, le modifiche non sono strettamente controllabili. La nuova combinazione genica è assolutamente incontrollabile, così come sono imprevedibili le centinaia di mutazioni che accompagneranno, nella mutagenesi, quella selezionata. Molto più prevedibili sono invece le modifiche che dal 1983, in seguito allo sviluppo delle conoscenze della biologia molecolare, sono state rese possibili dalla nuova metodologia che permette di integrare geni "esogeni" nel DNA della pianta. In questo caso una sequenza di DNA corrispondente ad un gene viene clonata, dotata di segnali di espressione (promotore e terminatore) ed integrata nel DNA di una cellula vegetale. L'integrazione può essere diretta nel DNA del nucleo o in quello del cloroplasto. Nel primo caso l'integrazione avviene a caso in un cromosoma e in un sito non prevedibile, nel secondo invece il gene si integra esclusivamente in un sito prescelto del DNA per "ricombinazione omologa". La maggioranza delle piante GM sino ad oggi prodotte appartiene al primo gruppo, ma è indubbio che l'integrazione "sito-specifica" nel cloroplasto offre notevoli vantaggi e che sarà sempre più utilizzata nel prossimo futuro. E' anche probabile che presto saranno messe a punto metodologie di "ricombinazione omologa" per l'integrazione di geni esogeni in siti specifici del DNA nucleare.

E' anche indubbio che le metodologie diverranno sempre più semplificate e più mirate. Oggi la tendenza è a trasferire geni tra specie molto vicine. In alcuni casi si arriva a trasferire geni di piante selvatiche (ad esempio, resistenza a insetti) in varietà

coltivate (sensibili agli insetti) della stessa specie. Anche i promotori ed i terminatori saranno preferenzialmente scelti nell'ambito della specie: pongono meno problemi di espressione genica!

E' importante comunque sottolineare che il trasferimento genico non sostituirà mai l'incrocio e la mutagenesi. E' semplicemente un'ulteriore possibilità offerta dalla scienza al miglioramento genetico delle piante coltivate. E' inutile, infatti, ricorrere al trasferimento genico quando, ad esempio, sia possibile ottenere

**Figura 1: Piantine di pomodoro GM in rigenerazione da un frammento fogliare, dopo trattamento di quest'ultimo con *Agrobacterium* per l'integrazione di un gene che conferisca resistenza a virus patogeni. Dopo quattro settimane dal trattamento, le piantine sono ancora in capsule Petri su terreno di coltura axenico. Dopo radicazione, le piantine saranno trasferite in serra e quindi in campo per le prove agronomiche. La stessa metodologia può essere utilizzata per integrare nel DNA nucleare geni diversi che conferiscono resistenza ad altri stress biotici (batterici, funghi) o abiotici (salinità, siccità, stress termici) oppure geni che conferiscano la capacità di sintetizzare vitamine, vaccini, anticorpi o altri farmaci.**



**Tabella 1: Possibilità applicative delle piante GM.**

Oggi si coltivano le piante GM di "prima generazione". Ma la ricerca nel mondo si orienta ormai verso le piante di "seconda generazione" che prevedono grande diversificazione delle specie vegetali e dei geni in esse trasferiti. Gli USA sono la nazione leader nel settore. L'Asia, soprattutto con Cina e India, ha di recente deciso di passare dalla fase sperimentale alla fase produttiva delle piante GM prodotte localmente (iniziando con il cotone GM resistente agli insetti parassiti). In tutti questi settori di ricerca la Comunità Europea, inclusa l'Italia, è fortemente inserita e competitiva. Le più interessanti applicazioni per l'Italia potrebbero riguardare la salvaguardia dei suoi prodotti agricoli tipici. Questa si può ottenere soprattutto attraverso l'inserimento di geni che conferiscano resistenza ai parassiti (insetti, funghi, virus). Tra i benefici di questi interventi è da ricordare la notevole riduzione nell'uso di fitofarmaci.

**1. Piante resistenti a stress:**

- a) Biotici (insetti, funghi, batteri, virus, erbe infestanti)
- b) Abiotici (siccatà, salinità, basse temperature)

**2. Piante che producono cibo con alto valore aggiunto**

- a) Cibo arricchito in proteine, vitamine, ferro o altro

**3. Piante per uso biomedico o industriale:**

- a) Vaccini e antitumorali (Vaccini contro epatite, carbonchio, melanoma, tumore al seno)
- b) Anticorpi (es: contro la carie)
- c) Medicinali (es: cardiotonici, surrogati del sangue)
- d) Composti chimici di interesse industriale (es: carburanti, materie plastiche)

**4. Piante che evitino la sintesi di fattori tossici**

- a) Inibizione della sintesi di allergeni presenti nelle piante
- b) Inibizione della sintesi di sostanze tossiche

**5. Piante che rispettino l'ambiente o che lo migliorino**

- a) Riduzione dell'impatto ambientale dell'agricoltura
- b) Fitodepurazione con piante che assorbano gli inquinanti del terreno

la resistenza ad un parassita con la mutagenesi.

Da un punto di vista teorico i rischi legati alle piante GM (che prevedono l'inserimento di uno o pochi geni in genoma altrimenti non modificato), sono molto più facilmente prevedibili di quelli che potrebbero derivare da un incrocio (in cui la progenie eredita metà del genoma di ciascun genitore) o da un trattamento mutageno (che sempre induce un numero imprecisato di mutazioni nel DNA della pianta, tra cui quello che risulterà essere di interesse agronomico).

Inoltre, novità assoluta nel settore agricolo, questa nuova metodologia (e non le precedenti) è sottoposta ad una serie esauriente di normative e controlli intesi a bloccare la produzione di piante GM per cui vi siano ragionevoli dubbi di presenza di rischi inaccettabili.

Perché dunque questa diffidenza? Perché l'Italia ha paura? Quanto vi è di razionale in queste paure? Quanto invece vi è di "non scienza", cioè di paure irrazionali, di interessi economici od anche di interessi politici? Attorno a queste problematiche si sviluppa l'attuale dibattito nel nostro paese.

**Piante GM: quali le applicazioni?**

Oggi, a vent'anni dalla messa a punto delle metodologie per produrre piante GM, le applicazioni sono estremamente diversificate. Con l'integrazione di uno o pochi geni è possibile

conferire resistenza ai principali parassiti delle piante coltivate (insetti, funghi, virus), così come è possibile conferire resistenza alla siccità, alla salinità e alle temperature estreme (freddo o caldo). Ma è anche possibile produrre piante con elevato valore nutrizionale (più vitamine, proteine, antiossidanti), piante che sintetizzino antigeni contro malattie infettive e tumori (colera, epatite, AIDS, melanoma), nuovi carburanti e nuove materie plastiche. Innumerevoli sono anche le possibili applicazioni nel settore della protezione ambientale: piante che facciano a meno di fitofarmaci, alberi coltivati che non producano fiori (sterili) che, quindi, non interferiscano con la biodiversità naturale, piante che depurino i suoli da inquinanti industriali come piombo o cromo. Inoltre, con la tecnologia del DNA antisense è possibile integrare un gene in orientamento opposto a quello di un gene presente nel genoma che si voglia spegnere. Si consideri anche che il considerevole aumento della produttività previsto con l'uso delle nuove piante potrà ridurre la necessità di abbattere foreste per produrre più cibo e più materiale per l'uso umano.

Queste ed altre applicazioni sono elencate in *Tabella 1*.

**Eppure le piante GM sono contestate: il "Principio di Precauzione" e il "rischio zero"**

Il rischio zero non esiste in alcuna attività umana. Nessuno

sviluppo tecnologico è assolutamente esente da rischi. La penicillina stessa ha salvato milioni di persone, ma ne ha anche uccise diverse per shock anafilattico. Di fronte alle innovazioni tecnologiche ed in ogni nostra attività quotidiana noi eseguiamo, anche inconsapevolmente, un'analisi dei rischi e dei benefici; ed agiamo di conseguenza. Ma questo non sempre segue regole razionali. La decisione è soggettiva: accettiamo la motorizzazione anche se uccide migliaia di persone, inquina le città, danneggia l'ambiente ed il patrimonio artistico. L'accettiamo perché comunque pensiamo che i benefici dell'usare l'auto siano superiori ai rischi. Allo stesso tempo i giornali insorgono perché un vaccino, come il Sabin, che pur previene la poliomielite, può causare la malattia in un caso su 700.000 vaccinati.

Nel caso delle piante GM siamo ancora più drastici: miliardi di persone nel mondo producono e usano piante GM. In tutti i casi di piante GM oggi coltivate, non vi è stato un solo caso riconosciuto di tossicità per l'uomo, di induzione di allergicità, di danni ambientali, di flusso genico, di "attentato" alla biodiversità. Tutte le accuse mosse fanno parte del "potrebbe", non dello "scientificamente dimostrato". Tuttavia, ancora oggi nel nostro paese i rischi paventati per le piante GM sono considerati inaccettabili rispetto ai benefici.

Perché siamo arrivati a questa situazione? Perché una ben organizzata campagna condotta sui mass media, davanti a supermercati ed in tutte le possibili occasioni, ha ormai trasformato il "Principio di Precauzione" in "principio di blocco". Quante volte viene chiesto a noi ricercatori: "potete assicurarci che le piante GM siano assolutamente esenti da rischi?" E l'affermazione successiva è: "se non siete sicuri, meglio il 'non fare', il bloccare tutto sino a quando questa sicurezza non venga raggiunta". Ma una scienza responsabile non potrà mai dare la sicurezza assoluta. Anche l'agricoltura tradizionale ha i suoi rischi per la salute umana e per l'ambiente. Eppure ne accettano i rischi perché pensiamo che siano inferiori a benefici.

Dunque, nel nostro paese, il "Principio di Precauzione", che dovrebbe essere il principio logico su cui basare tutte le decisioni riguardanti i nuovi sviluppi tecnologici, è oggi divenuto, per la sua aleatorietà un mezzo per difendere posizioni integraliste contro sviluppi tecnologici indesiderati che contrastino interessi precostituiti.

## Quali i rischi?

La sicurezza del prodotto GM è essenzialmente un problema scientifico. Possono le piante GM presentare rischi addizionali per la salute umana e per l'ambiente rispetto alle piante non-GM oggi utilizzate in agricoltura? Eventuali rischi sono prevedibili e controllabili?

E indubbio che la scienza possa offrire i mezzi per la valutazione del rischio. La valutazione non può però offrire sicurezze assolute. La scienza in sé non dà sicurezze assolute, ma offre tuttavia i mezzi più idonei per avvicinarci a questa certezza ed arrivare quindi alla più corretta valutazione possibile del rapporto rischi/benefici.

Cronologicamente sono state espresse preoccupazioni dapprima per la salute umana, poi per l'ambiente. La base scientifica di queste preoccupazioni si è però sempre rivelata molto debole. Per la salute umana si sono manifestate preoccupazioni di allergicità, di cancerogenicità e di tossicità in genere. Oggi però nessun serio oppositore delle piante GM insiste sul pericolo

di tossicità. Lo stesso Ministro per le attività agricole e forestali, principale fautore della "tolleranza zero" nei confronti del transgenico, ha più volte pubblicamente ammesso che non esiste alcuna evidenza scientifica che dimostri che le piante GM possano essere tossiche per l'uomo o gli animali. La posizione del Ministro è: "non convengono economicamente alla nostra economia agricola".

Nel caso molto pubblicizzato della presunta allergicità, le conoscenze attuali portano a conclusioni esattamente opposte: le piante GM possono essere considerate "certificate esenti da allergeni".

Infatti le analisi preventive prevedono, tra l'altro, anche la verifica della capacità allergenica della proteina codificata dal gene esogeno ed includono: indagine sulla origine del gene (è derivato da un organismo che dà allergie?), sui parametri fisico-chimici della proteina specificata dal gene (ha caratteristiche comuni a proteine allergeniche conosciute?), sugli effetti del gene esogeno nella produzione di eventuali allergeni endogeni della pianta ospite, ed, infine, test in vitro (RAST, ELISA) e in vivo (test cutanei, simulazione alimentare) del prodotto GM. Si è tanto utilizzato strumentalmente il caso della pianta di soia GM che, progettata per produrre una proteina tipica della noce brasiliana, è risultata effettivamente allergenica alle analisi preliminari ed è stata subito bloccata in fase di sperimentazione. Questo caso, lungi dal dimostrare che le piante GM inducono allergia, dimostra invece che i controlli hanno funzionato!

Anche le accuse di tossicità e di cancerogenicità estese a tutte le piante GM per il fatto stesso di contenere una sequenza estranea di DNA sono state contraddette da una esauriente mole di confutazioni scientifiche.

Per quanto riguarda i rischi per l'ambiente, ormai nessuno sostiene più che il mais GM uccide la farfalla monarca o danneggia gli insetti del suolo.

Cadute queste accuse, si è ora passati ad una più generica denuncia di effetti negativi legati al "flusso genico", cioè al passaggio di geni tra la pianta transgenica e quelle selvatiche attraverso la diffusione di polline GM. E ciò benché in nessun caso si sia ancora dimostrato che una pianta GM abbia attentato, con il suo polline, alla biodiversità delle altre piante. Questo evento non è teoricamente impossibile, come già verificato numerose volte per le piante non-GM coltivate dall'uomo (ad esempio: polline di pioppo coltivato che impollina pioppi selvatici riducendone la biodiversità), ma risulta molto più controllabile nel caso delle piante GM, proprio perché queste ultime vengono valutate preventivamente anche per questo.

Non ci sono quindi motivi concreti per considerare pericolosi gli organismi geneticamente modificati. Tra gli altri, anche il Dipartimento economico e sociale della FAO e l'Organizzazione per l'alimentazione e l'agricoltura dell'ONU hanno confermato che tutte le sperimentazioni effettuate fino ad oggi non hanno rilevato alcuna tossicità o pericolo per l'ambiente da parte delle piante GM oggi in commercio.

Infine, quanto al rischio congetturato che, consumando vegetali con un gene estraneo, questo possa trasferirsi nell'organismo umano, è utile ricordare che non vi è alcuna evidenza che un'informazione genetica estranea possa integrarsi nelle nostre cellule. Il nostro intestino è esposto ogni giorno al DNA estraneo presente nel cibo (frutta, carne o verdura). Ma questo, per certo, non ci "trasforma" geneticamente.

## Controllo della sicurezza. Chi garantisce?

Nell'Oregon, USA, si è svolto nel novembre 2002 un referendum sulla proposta di etichettare i cibi contenenti prodotti geneticamente modificati. Il referendum era stato promosso dai comitati ambientalisti. L'Oregon era stato scelto poiché considerato, negli USA, lo stato più sensibile alle questioni ambientali. Ma il 73% dei cittadini di quello Stato ha ritenuto che la sicurezza dei cibi transgenici certificata dagli enti nazionali USA già offrisse una tutela sufficiente. L'etichettatura è stata ritenuta quindi inutile, la proposta è stata respinta. La conclusione è che questa popolazione americana ha espresso fiducia nelle sue istituzioni, ed in particolare nella FDA (Food and Drug Administration), nell'USDA (United States Department of Agriculture) e nel NIH (National Institute of Health), che hanno il compito di garantire la sicurezza del transgenico: negli USA, le conclusioni di questi enti sono ritenute garanzia sufficiente per dare fiducia alle piante GM!

Quanta diversità dall'atteggiamento dell'italiano! Per la maggioranza degli italiani, come risulta da una recente indagine, la nostra sicurezza alimentare non è garantita dal Ministero della Salute, né, tantomeno, dall'Istituto Superiore di Sanità, ma piuttosto dalle catene della grande distribuzione, COOP, GS ed Esselunga. Un'intensa campagna pubblicitaria ha "demonizzato" gli OGM e "santificato" il prodotto biologico. Una situazione perlomeno anomala: il venditore che si erge a difesa del consumatore! A nessuno viene in mente l'evidente conflitto di interessi: il fatto è che oggi alla grande distribuzione conviene economicamente puntare su prodotti "ad alto valore aggiunto" (biologico, tipico, elaborato), piuttosto che su di un prodotto transgenico che potrebbe ridurre i costi e quindi i guadagni.

## Salvaguardia del prodotto agricolo tipico italiano

Gli autori di questo articolo hanno recentemente pubblicato un libro dal titolo "Biotecnologie per la tutela dei prodotti tipici italiani" (v. *recensione a pag. 74*).

Nel libro sono raccolti dati scientifici ed economici relativi a molte delle varietà tipiche italiane (tra cui: pomodoro San Marzano, riso Carnaroli, vite nero d'Avola, melo della Valle d'Aosta, radicchio rosso di Chioggia). Molte di queste varietà, che rappresentano l'orgoglio del "mangiar bene italiano", sono a rischio estinzione: il San Marzano non è quasi più coltivato a causa di gravi infezioni virali, il riso Carnaroli è sensibilissimo ad un fungo parassita, la vite nero d'Avola è decimata da un virus. Il ricorso all'incrocio con una pianta resistente potrebbe produrre prole resistente a questi patogeni, ma non avremmo più la varietà originale di pregio. La mutagenesi non ha avuto in molti casi successo. L'introduzione di geni che conferiscano resistenza ai virus, ai funghi e ad altri parassiti è invece relativamente facile con l'ingegneria genetica. Nel caso del riso Carnaroli, un gene isolato dal mais è già stato trasferito nel riso ed ha conferito resistenza al fungo. E' già stato fatto, ed in Italia, ma non si può sperimentare in campo: il Ministro lo ha praticamente proibito! Così come in Italia è già pronto il pomodoro San Marzano resistente al suo patogeno. Ma si tratta di pianta GM. E, come tutte le piante GM, è ancora bloccata nella commercializzazione. La denuncia espressa nel libro è grave: se fermeremo lo sviluppo scientifico non manterremo la competitività dei nostri prodotti agricoli tipici. Già ne abbiamo sintomi preoccupanti: l'importazione di arance in Sicilia dal vicino Egitto, di sementi di

pomodori ibridi ad alta produttività dagli USA, l'importazione in Europa, sempre dall'Egitto, di riso a scapito del riso italiano. Emblematico dell'atteggiamento della nostra classe politica nei riguardi del problema, è la recente approvazione di un emendamento alla Direttiva della Comunità Europea 2001/18/CE, entrata in vigore già dal 17 ottobre 2002, ma ancora in ritardo di recepimento da parte del Governo Italiano, nonostante le sollecitazioni da parte della Comunità europea stessa. In questa fase, il Senato ha ora introdotto una norma restrittiva che impone di prevedere "... nel caso il brevetto richiesto riguardi parte del genoma di varietà vegetali a denominazione d'origine protetta o indicazione geografica protetta ... la preventiva acquisizione del consenso da parte del Ministero delle Politiche Agricole e Forestali ... previa consultazione delle Associazioni di produttori." Ora, è chiaro alla comunità scientifica che tale norma non ha senso scientifico! I geni del San Marzano sono indistinguibili dai geni di un pomodoro analogo non protetto; i geni del pomodoro sono inoltre per la stragrande maggioranza indistinguibili da quelli di piante evolutivamente vicine. Come si farà a riconoscere il gene della varietà protetta? Forse un successivo decreto ministeriale ce lo chiarirà!

## Il problema della fame nel mondo

Un altro punto molto dibattuto, in relazione alle piante GM, è relativo alla possibilità che queste possano offrire un potente mezzo per affrontare il problema della malnutrizione nel mondo. Certo, il problema non è solo scientifico. La politica, l'economia, la sociologia ed altre discipline possono avere ruoli determinanti. Ma è pur vero che la scienza può offrire il proprio contributo rendendo disponibili strumenti (come le piante GM) che consentano una maggiore produzione di materie prime, a più basso costo e in condizioni ambientali avverse.

Le stime degli analisti prevedono che nel 2025 la popolazione mondiale sarà di circa 9 miliardi di unità, forse qualcuno in meno. A fronte di questo aumento della popolazione gli spazi coltivabili saranno certamente insufficienti: la terra arabile non è infinita, ma è in decremento a causa della desertificazione e della salinizzazione del pianeta. E' d'obbligo andare verso un'agricoltura intensiva (più prodotto su minor superficie) quale quella proposta dalla biotecnologia. Al contrario la cosiddetta agricoltura biologica, che si basa sulla agricoltura estensiva (meno prodotto su più superficie) appare assolutamente inconciliabile con questa necessità.

## Piante GM che producono vaccini: una grande speranza per il prossimo futuro?

Le statistiche dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) dicono che nei paesi poveri del mondo le malattie infettive, ancor più della denutrizione (o più verosimilmente in associazione con questa) rappresentano la principale causa di morte per i bambini al di sotto dei 5 anni. L'impossibilità di sviluppare efficaci campagne di vaccinazione si traduce in un rischio di mortalità del 25% nei primi 10 anni di vita.

Contro le maggiori malattie infettive esistono i vaccini. Le nazioni più ricche li hanno sfruttati ampiamente conducendo efficaci campagne di vaccinazione di massa che hanno, in qualche caso, sradicato la malattia. Evidentemente ciò non è avvenuto nei paesi poveri.

**Tabella 2: Benefici previsti dall'eventuale uso di vaccini sintetizzati in piante GM**

	<b>BENEFICI</b>	<b>CARATTERISTICHE</b>
1	<b>Somministrazione orale</b>	La parete delle cellule vegetali protegge l'antigene dalle secrezioni gastriche dello stomaco e ne permette il rilascio a livello della mucosa dell'intestino. In alternativa la proteina immunogena può essere parzialmente purificata e somministrata per iniezione.
2	<b>Eliminazione della catena del freddo</b>	La pianta-vaccino può essere conservata a temperatura ambiente, eliminando i problemi che si incontrano nel trasporto e nella conservazione. Questo è il problema principale per le campagne di vaccinazione in molti paesi poveri.
3	<b>Economici</b>	Il costo di produzione della pianta-vaccino può essere ridotto di 100-1000 volte rispetto al vaccino tradizionale.
4	<b>Sicuri</b>	Garanzia di non-contaminazione da parte di patogeni animali.
5	<b>Efficaci</b>	I dati sperimentali suggeriscono che le piante-vaccino possano indurre una risposta immunitaria sia sistemica che mucosale.
6	<b>Eliminazione siringhe</b>	L'uso di siringhe aumenta i costi ed i rischi di infezioni accidentali. Inoltre ha problemi di accettabilità nei paesi poveri.
7	<b>Facili da conservare</b>	I semi delle piante GM possono essere conservati per anni a temperatura ambiente. Nelle foglie liofilizzate la proteina antigenica è stabile e attiva per almeno due anni.
8	<b>Facili da produrre</b>	Esistono protocolli efficaci per la trasformazione con geni esogeni di un elevato numero di piante commestibili.

Quale la causa? Il costo dei vaccini, si dice, irrisorio per i paesi ricchi, ma proibitivo per quelli poveri. Sarebbe semplice fosse proprio così! Potremmo salvare milioni di vite umane intervenendo con aiuti umanitari relativamente poco costosi. Purtroppo, altri fattori sono stati decisivi nel determinare il fallimento delle campagne di vaccinazione nei paesi poveri: tra questi, l'assenza di un organico sistema sanitario, la carenza di siringhe, la paura che incute l'iniezione stessa nelle popolazioni che non conoscono la nostra medicina e, soprattutto, l'impossibilità di organizzare la "catena del freddo", indispensabile per fare arrivare nei più sperduti villaggi del terzo mondo le partite di vaccini.

### **V**i è necessità di vaccini fatti in pianta?

I vaccini tradizionali sono costituiti da agenti patogeni attenuati. I progressi nel campo della biologia molecolare e dell'immunologia, hanno portato, nei recenti anni, alla messa a punto di nuove strategie basate sull'uso dei "vaccini a subunità", cioè vaccini costituiti da singole proteine isolate dal patogeno, che mantengano la caratteristica antigenica. Il loro uso ha permesso di eliminare i pericoli connessi con l'utilizzo di vaccini

contenenti virus o microrganismi patogeni inattivati ma ancora vitali. I "vaccini a subunità" hanno il vantaggio di essere codificati da un singolo gene o da una porzione di gene del patogeno. Il gene selezionato può essere clonato e trasferito in microrganismi per la produzione di "vaccini ricombinanti". Sarebbe interessante poter disporre di nuovi vaccini più economici, che non dipendano dalla "catena del freddo" e che siano somministrabili per via orale. Una possibile soluzione è la produzione di vaccini in piante GM che esprimano una sequenza di DNA che codifica per una proteina immunogena. Le piante GM sono già oggi riconosciute come uno dei mezzi più economici per la produzione in larga scala di proteine ricombinanti. Numerosi studi condotti nell'ultima decade suggeriscono che le piante possano sintetizzare anche proteine immunogene e che queste possono indurre la sintesi di anticorpi in cavie ed anche nell'uomo. Un vaccino sintetizzato in pianta avrebbe l'addizionale vantaggio di essere esente da quei patogeni animali che qualche volta contaminano gli attuali vaccini. Questi ed altri vantaggi previsti dall'eventuale introduzione nell'uso medico di vaccini prodotti in pianta sono riassunti in *tabella 2*.

Le prime ricerche in questo settore sono iniziate nei primi anni novanta. Nell'ultima decade gli studi condotti su animali da laboratorio e i test preliminari nell'uomo hanno dato corpo alla speranza che i vaccini fatti in pianta possano presto divenire una potente, se non migliore, alternativa ad alcuni dei vaccini classici.

A confronto dei costi di produzione dei vaccini ricombinanti in fermentatore, le piante offrirebbero notevoli vantaggi economici. In generale, i costi di produzione ed estrazione di 1 Kg di proteina ricombinante in piante transgeniche è 10-50 volte più basso dei corrispondenti costi che si incontrano nella fermentazione di microrganismi. Charles Arntzen, della Arizona State University, USA, uno dei pionieri nel settore vaccini in pianta, ha calcolato che il costo di un vaccino contro la dissenteria prodotto in pomodoro sarà di 1 centesimo di dollaro USA per quattro dosi.

### Come si ottengono i vaccini in pianta GM?

La metodologia per la produzione di una proteina vaccinogena in pianta GM, si basa sull'integrazione di opportuni geni in piante che diano prodotti commestibili (pomodoro, lattuga, banana, riso, soia). In alcuni casi si usa anche tabacco, un'ottima sorgente di proteine da usare dopo parziale purificazione. Due sono le metodologie di trasferimento genico, quella basata sull'uso di *Agrobacterium tumefaciens* (un batterio che trasferisce naturalmente geni al DNA nucleare della pianta) e quella basata sul metodo biolistico (accelerazione di micro-particelle intrise di DNA plasmidico contro tessuti vegetali).

L'*Agrobacterium tumefaciens*, un microrganismo comunemente presente nel terreno, è caratterizzato dalla capacità di trasferire parte del suo genoma ad una pianta ospite. Tale proprietà viene sfruttata, lasciando inalterate le porzioni di DNA batterico che provocano l'inserzione dei geni esogeni, e sostituendo al resto del genoma i geni di interesse. Il metodo biolistico, una recente acquisizione metodologica, offre il vantaggio di integrare il DNA esogeno sia nel genoma del nucleo che in quelli del cloroplasto. In quest'ultimo caso sembra che la produzione della proteina possa essere considerevolmente aumentata.

In entrambi i casi, dall'iniziale cellula GM, si otterranno, per divisione e differenziamento cellulare, piante fertili che conservano la nuova capacità sintetica. La pianta produrrà semi che perpetueranno questa capacità nella progenie.

### Immunità mucosale

I vaccini prodotti in pianta sono essenzialmente intesi per somministrazione orale. Ciò non esclude l'eventualità che l'antigene venga purificato ed usato per iniezione. Tuttavia l'uso commestibile dei vaccini contro le maggiori malattie infettive è considerato esigenza prioritaria sia per le popolazioni dei paesi poveri sia anche per l'uso veterinario nei paesi ricchi.

Il successo di un vaccino commestibile è correlato con l'induzione del sistema immunitario mucosale. Infatti, mentre i vaccini somministrati per iniezione non inducono una risposta immunitaria mucosale poiché superano le mucose stesse, i vaccini commestibili entrano primariamente in contatto con le mucose del tratto digestivo attivando sia l'immunità mucosale che quella sistemica. L'interesse nei vaccini commestibili è legato al fatto che molti patogeni entrano nel corpo umano attraverso le aperture dell'apparato respiratorio, digerente e

riproduttore.

La prima difesa che essi incontrano è, dunque, quella a livello delle mucose che li rivestono. Qui la risposta immunitaria si avvia con il riconoscimento degli antigeni da parte di cellule specializzate (cellule M) localizzate a livello delle mucose. Le cellule M guidano l'antigene fino ai tessuti sottostanti dove viene internalizzato e processato dai macrofagi e altre cellule presentatrici dell'antigene. I risultanti epitopi dell'antigene sono presentati sulla superficie di queste cellule e, con l'aiuto delle cellule T helper, attivano i linfociti B. Questi una volta attivati sono in grado di produrre e rilasciare anticorpi capaci di neutralizzare l'antigene.

Per aumentare la probabilità che antigeni prodotti in pianta attivino il sistema immunitario, sono usati costrutti molecolari che legano alla sequenza di DNA codificante l'antigene specifico, le sequenze codificanti per subunità detossificate antigeniche di *Vibrio cholerae* o di *Escherichia coli*. Queste ultime hanno una funzione adiuvante, garantendo l'attacco alle cellule M e quindi un migliore assorbimento dell'antigene. E per questo che il nostro gruppo di ricerca, in collaborazione con quello di Charles Arntzen (Arizona State University, USA), ha prodotto in pomodoro, e sta attualmente sperimentando su cavie, un vaccino contro la tubercolosi costituito da un antigene isolato da *M. tuberculosis* fuso con la subunità B dell'enterotossina termolabile di *E. coli*.

Per permettere un migliore riconoscimento a livello delle cellule M intestinali, è anche possibile fondere la proteina antigenica con la proteina più grande dell'involucro del virus dell'epatite B (HbsAg) in grado di formare le cosiddette "virus-like particles". In questo caso l'epitopo specifico è inserito in una struttura che assomiglia ad una particella virale, che ha il duplice scopo di proteggere l'epitopo stesso durante il transito nel tratto gastro-intestinale e di assecondare la risposta immunitaria mucosale. Anche questo approccio è attualmente in sperimentazione presso il nostro gruppo di ricerca. In collaborazione con l'Istituto Pasteur di Parigi e con l'Università della Florida, stiamo infatti tentando di produrre in foglie di tabacco un vaccino contro il melanoma umano utilizzando un poli-epitopo isolato da melanoma stesso in fusione con il gene codificante per l'HbsAg.

### Problemi da risolvere nella produzione di vaccini in pianta

Uno dei principali problemi nella produzione di antigeni in pianta GM è rappresentato dalla necessità che la pianta produca l'antigene ad una concentrazione accettabile. E' infatti chiaro che ciò è essenziale già a livello di sperimentazione su cavie in quanto la somministrazione del tessuto vegetale vaccinogeno con la dieta non può eccedere la quantità accettata dalla cavia stessa. Le prime piante GM che producevano un antigene contro il colera, nel 1990, avrebbe invece richiesto la somministrazione di un kg di patata al giorno.

Oggi la produzione di antigeni in piante di pomodoro è stata elevata a livelli accettabili. Queste hanno permesso la verifica della stimolazione della produzione di anticorpi sia in cavie sia nell'uomo dopo somministrazione di patate GM.

I primi vaccini fatti in pianta sono stati diretti alla prevenzione delle dissenterie (batterica e virale), della epatite B e della rabbia. Le prime piante utilizzate furono la patata (che però deve essere consumata cruda per evitare l'inattivazione dell'antigene),

il pomodoro, il banano e il tabacco.

In tutti i primi tentativi di produrre antigeni in piante GM, il DNA era stato integrato nel DNA nucleare. Tecniche alternative per l'integrazione del DNA nel genoma del cloroplasto sono state messe a punto nell'ultimo quinquennio. Il principale vantaggio sarebbe nella quantità del prodotto ottenibile: in seguito all'introduzione di geni esogeni nel genoma di cloroplasto di in tabacco, si è infatti dimostrato un accumulo di proteine ricombinanti da 10 a 100 volte più alto di quello sinora ottenuto con geni inseriti nel nucleo.

L'integrazione di geni del cloroplasto presenta un ulteriore vantaggio; il genoma plastidiale, come quello mitocondriale, è ereditato per via materna. Ciò elimina la preoccupazione che il transgene venga trasferito ad altre piante attraverso il polline. Per ora la trasformazione del DNA di cloroplasto è limitata a tabacco. Secondo dati recenti, questa possibilità sarà presto ampliata a pomodoro e patata. Ulteriore ricerca è necessaria per rendere la metodologia applicabile ad altre piante commestibili. La *tabella 3* elenca i vantaggi e gli svantaggi dell'uso di piante diverse per la produzione di vaccini. L'intenzione iniziale era quella di utilizzare direttamente per la vaccinazione il prodotto edule (banana, pomodoro o altro). Ora la tendenza è quella di considerare altre possibilità (uso del frutto liofilizzato, parziale purificazione della proteina antigenica o altro).

**I vaccini in pianta GM proteggono contro le malattie umane?**

I risultati ottenuti sino ad oggi sono incoraggianti ma non definitivi.

Nel 1997, il gruppo di Arntzen ha ottenuto risultati incoraggianti nella prima sperimentazione condotta sull'uomo utiliz-

zando un vaccino in pianta per la prevenzione della gastroenterite causata da *E. coli* (*figura 2*). Questo batterio secerne una tossina (LT) che si lega in maniera specifica alla molecola GM1 ganglioside situata sulla superficie delle cellule epiteliali. Il legame della tossina al GM1 ganglioside è mediato da una porzione non tossica di LT: la subunità B (LT-B). Quando il gene per questa subunità è stato espresso in patate transgeniche, è stata ottenuta una proteina ricombinante funzionale che manteneva la capacità di legare la molecola GM1 ganglioside.

**Figura 2**



**Tabella 3: Piante ideali per la produzione di piante-vaccino**

PIANTA	VANTAGGI	SVANTAGGI
<b>Banano</b>	Largamente coltivato nei paesi in via di sviluppo. I frutti non necessitano di cottura.	Gli alberi GM producono il frutto immunogeno solo dopo alcuni anni. I frutti marciscono rapidamente, a meno che siano seccati.
<b>Pomodoro</b>	Cresce rapidamente. E' coltivato in tutto il mondo. E' mangiato crudo.	I frutti marciscono rapidamente.
<b>Alfalfa</b>	Ottima per vaccini per uso veterinario. Può essere programmato per la produzione di grandi quantità di proteine immunogene.	Non è ancora disponibile un buon protocollo per la rigenerazione di piante GM dopo l'integrazione di geni esogeni nelle sue cellule.
<b>Patata</b>	Si moltiplica facilmente per frammentazione. La patata può essere conservata a lungo senza refrigerazione.	Non può essere ingerita cruda. L'antigene deve essere termostabile.
<b>Tabacco</b>	Gode di una consolidata metodologia per l'integrazione di DNA esogeno sia nel genoma del nucleo sia in quello del cloroplasto.	Non può essere usato direttamente per alimentazione. La proteina deve essere parzialmente purificata.

La pianta-vaccino è stata somministrata a una dozzina di volontari. I soggetti hanno ingerito 50 o 100 grammi di patata cruda transgenica (contenente circa 375 o 750 mg di LTB) o 50 g di patate non transgeniche. In 10 degli 11 soggetti che hanno ingerito le patate-vaccino fu registrata una risposta immunitaria mucosale e sistemica.

Una risposta immunitaria è stata anche osservata in pazienti che hanno ingerito una patata-vaccino contro il virus Norwalk. In questo caso l'antigene era rappresentato da una proteina del capsid virale. È stato dimostrato che questa proteina ricombinante espressa in patate transgeniche è in grado di assemblarsi all'interno della cellula vegetale in particelle "virus-like" con alta affinità per le cellule M dell'intestino. In 19 dei 20 adulti che avevano ingerito 2-3 dosi di 150 grammi di patate transgeniche (contenenti 215-750 mg di antigene) è stata registrata induzione di immunità mucosale.

Incoraggianti risultati sono stati ottenuti anche con un vaccino costituito dalla proteina maggiore (HbsAg) dell'involucro del virus dell'epatite B.

È stato dimostrato che questa proteina, espressa in tabacco GM, è in grado di formare delle particelle "virus-like" identiche a quelle prodotte in lievito GM. Sono state effettuate due sperimentazioni nell'uomo utilizzando piante-vaccino (lattuga e patata) che esprimono HbsAg. Nel caso della lattuga GM, è stata riscontrata una buona risposta sistemica nei soggetti che avevano ingerito le foglie della pianta. Nel caso della patata, volontari erano stati vaccinati in precedenza con il vaccino HbsAg: la somministrazione di patate GM crude ha funzionato da richiamo della attività immunogena.

I risultati ottenuti nella sperimentazione in cavie e nell'uomo dimostrano dunque che gli antigeni prodotti in piante GM non

sono degradati nello stomaco e raggiungono il sistema immunitario mucosale attivandolo.

Questo succede in quanto la robusta parete esterna delle cellule vegetali serve da corazza temporanea e protegge gli antigeni dalle secrezioni gastriche. La parete cellulare incomincia a disgregarsi nell'intestino, dove le cellule rilasciano gradualmente il loro carico antigenico.

Resta da dimostrare che i vaccini in pianta siano efficaci quando somministrati a popolazioni a rischio.

Charles Arntzen sta attualmente organizzando tali verifiche utilizzando pomodori che producono HbsAg o LT in programmi di vaccinazione di popolazioni a rischio in Asia e nell'America Centrale.

## Vaccini in pianta ed opposizione alle piante GM

I vaccini commestibili potrebbero quindi presto divenire una realtà. Tuttavia, alcuni problemi sono ancora irrisolti. Questi vaccini, prodotti in piante GM, saranno in grado di superare le opposizioni all'uso di piante GM? Il loro interesse biomedico ed il fatto che probabilmente non saranno prodotte in campo aperto, ma in serre a contenimento potrà facilitarne l'accettazione. È chiaro inoltre che i frutti e le foglie GM che vaccinano, siano essi pomodori, banane o lattuga, saranno coltivati e commercializzati separatamente dalle piante prodotte per alimentazione umana od animale.

Ma chi li produrrà? I vaccini in pianta promettono di ridurre drasticamente i costi: quale industria sarà interessata ad un prodotto a così basso valore aggiunto? Probabilmente nessuna. Però, essendo la loro gestione relativamente semplice, è ipotizzabile che essi saranno prodotti e gestiti localmente anche nei paesi poveri.

### Per chi vuol saperne di più

1. Basso B., Casati D., Frisio D., Giorni B., Rossi L., Sala F. - *Biotechnologie per la tutela dei prodotti tipici italiani*. Ed. 21° Secolo, Milano, 2003.

2. Langridge W.H.R. - *Edible vaccines*. *Scientific American*. Settembre. 2000, 66-71.

3. Poli G., Cocilovo A., Martino P.A., Riva F., Russo S., Sala F., Tallacchini M.C. *Biotechnologie: conoscere per scegliere*. Edizioni UTET, Milano, 2001.

4. Sala F. et al. - *OGM: una risorsa per il futuro*. *Le Scienze dossier*. N°10, inverno 2001.

5. Sala F., Rigano M.M., Barbante A., Basso B., Walmsley A.M., Castiglione S. - *Vaccine antigene production in transgenic plants: strategies, gene constructs and perspectives*. *Vaccine* 2003;21:803-808.

6. Tacket, C.O., Mason, H.S., Losonsky, G., Estes, M.K., Levine, M.M. and Arntzen, C.J. - *Human immune responses to a novel Norwalk virus vaccine delivered in transgenic potatoes*. *J Infect Dis* 2000;182 (1):302-305.

7. Walmsley A.M., Arntzen C.J. - *Plants for delivery of edible vaccines*. *Current Opinion in Biotechnology* 2000;11:126-129.

## FATTORI DI RISCHIO PER SENSIBILIZZAZIONE ED ALLERGIA AL LATICE E RAPPORTI TRA LATICE ED ALIMENTI

ROBERTO BERNARDINI - ELIO NOVEMBRE - ALBERTO VIERUCCI

*Clinica Pediatrica III, Centro di Allergologia e Broncopneumologia Pediatrico,  
Ospedale Pediatrico Anna Meyer, Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze.*

### RIASSUNTO

L'uso del lattice per realizzare prodotti di uso comune risale ad epoche remote anche se solo nel 1979 si è avuta la prima dimostrata segnalazione di allergia al lattice. Da allora numerose sono state le segnalazioni di quadri clinici IgE mediati dovuti a prodotti in lattice.

La prevalenza della sensibilizzazione al lattice nella popolazione generale varia a seconda dei pazienti esaminati e delle metodiche utilizzate (da 0.68% nei bambini a 6.4% negli adulti). Spina bifida, tipi di lavoro svolto (operatori sanitari, addetti alla lavorazione della gomma), presenza di allergia alimentare per alcuni alimenti che presentano epitopi allergenici in comune con le proteine del lattice, atopia e un lungo periodo di esposizione a prodotti in lattice, appaiono alcuni dei maggiori fattori di rischio per comparsa di sensibilizzazione ed allergia al lattice.

Nei rapporti tra alimenti e lattice sono, schematicamente, da considerare tre aspetti. Un allergene alimentare potrebbe essere presente come tale in un prodotto in lattice. Ad esempio la caseina è presente come tale nei guanti in quanto aggiunta durante la lavorazione della gomma. Inoltre un alimento potrebbe contenere come contaminante accidentale proteine in lattice, evenienza che può verificarsi durante la preparazione di alimenti quando si usano guanti in lattice. Infine è possibile la presenza di una cross-reazione clinica-immunologica tra alimento e lattice cioè la presenza di epitopi allergenici in comune tra lattice ed alimenti ritenuti responsabili della comparsa di manifestazioni cliniche dopo esposizione a prodotti in lattice e a tali alimenti.

Pertanto una sostanza come il lattice che fino a pochi anni fa era un allergene sporadico ha in seguito assunto un ruolo importante in ambito allergologico. Indispensabile è pertanto conoscere i vari aspetti

dell'allergia al lattice e in particolare quelli relativi ai fattori di rischio per comparsa di sensibilizzazione ed allergia al lattice stesso per attuare specifici provvedimenti per ridurre al minimo la possibilità di comparsa, in soggetti particolarmente sensibili, di manifestazioni cliniche anche gravi.

### PAROLE CHIAVE

Lattice - Fattori di rischio - Sensibilizzazione - Allergia - Alimenti.

Not. Allergol. 2003; 22: 13-19

### Introduzione

L'uso del lattice per realizzare prodotti di uso comune risale ad epoche remote (1600 a.C.) (1), mentre le prime segnalazioni suggestive di allergia al lattice [ad esempio orticaria ed edema laringeo legati al contatto con prodotti in gomma (2) ed asma bronchiale causato dal rivestimento in gomma di un filo elettrico riscaldato dal passaggio di corrente elettrica (3)] risalgono al 1927. Comunque la prima dimostrata (mediante esecuzione di prove cutanee con lattice) segnalazione di allergia al lattice risale al 1979 (prurito alle mani e riacutizzazione della dermatite causati da guanti in lattice) (4). Da quel momento varie sono state le segnalazioni di allergia al lattice da parte della comunità scientifica internazionale tanto che la "Food and Drug Administration" ha riportato, nel periodo compreso tra il 1/10/1988 e il 30/09/1992, 1118 casi di allergia a questo prodotto di cui 15 mortali (5).

### Fattori di rischio per sensibilizzazione e allergia al lattice

Prevalenza della sensibilizzazione. La prevalenza della sensibilizzazione al lattice nella popolazione generale varia a

seconda degli studi. Ownby e collaboratori, in 1000 soggetti adulti donatori di sangue, evidenziarono, mediante test in vitro (AlaSTAT), una prevalenza di sensibilizzazione al lattice pari al 6.4%, anche se in questo studio erano assenti dati sulla prevalenza dei sintomi scatenati da prodotti in lattice (6). Sembra probabile che la prevalenza di tale sensibilizzazione nella popolazione generale sia a livelli inferiori (7); probabilmente l'elevato numero di soggetti con IgE specifiche per lattice dimostrato nello studio di Ownby e collaboratori è da attribuire alla bassa specificità della metodica diagnostica utilizzata (8). Infatti Senna e collaboratori hanno evidenziato che solo 36 soggetti su 1025 donatori di sangue (3.5%) presentavano IgE sieriche specifiche per lattice determinate tramite un RAST-CAP System (Pharmacia) (9). Comunque secondo Liss e Sussman è probabile che la prevalenza di sensibilizzazione al lattice nella popolazione generale adulta sia al di sotto dell'1% (10). Del resto un'indagine da noi condotta in una popolazione pediatrica delle scuole elementari ha evidenziato come la prevalenza della sensibilizzazione al lattice fosse pari allo 0.68%: infatti solo 8 bambini dei 1175 indagati presentavano un *prick test* positivo per lattice mentre nessuno dei 1175 soggetti aveva manifestazioni cliniche scatenate da prodotti in lattice (11).

Atopia, spina bifida, tempo di esposizione, età, tipo di attività. La sensibilizzazione al lattice era associata, in modo statisticamente significativo, alla positività dei test cutanei (*prick tests*) per uno o più allergeni inalanti (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *farinae*, gatto, *Alternaria tenuis*, Graminacee, *Parietaria judaica*), alimentari (latte vaccino, albume d'uovo, grano) e al veleno di imenotteri (ape, vespa, *Polistes*) ed all'aumentare dell'età dei piccoli pazienti (11). Pertanto questo studio dimostrava una associazione tra sensibilizzazione al lattice e presenza di atopia (*prick test* positivo per almeno uno dei più comuni allergeni inalanti e/o alimentari). Anche una precedente indagine condotta su 453 bambini afferenti a un Centro Allergologico dimostrava presenza di sensibilizzazione e allergia al lattice solo nei 326 soggetti atopici (rispettivamente nel 3.06% e nell'1.53% della popolazione indagata) mentre nei 127 soggetti non atopici erano assenti IgE specifiche e sintomi scatenati da prodotti in lattice (12). Del resto vari studi hanno evidenziato un'associazione tra allergia al lattice e stato atopico prospettando un ruolo importante dell'atopia nell'ambito di tale allergia (12-18). A tal proposito Liebke ha evidenziato IgE specifiche per lattice in oltre il 20% dei bambini atopici indagati (19) e pertanto in percentuale più alta di quanto sia stata da noi osservata (12). La probabile spiegazione di questa discordanza potrebbe essere riconducibile al fatto che la dermatite atopica, che sembra una condizione favorente una sensibilizzazione al lattice, era maggiormente presente nello studio di Liebke e collaboratori (58%) (19) rispetto al nostro (15.4%) (12). Altra condizione favorente la comparsa di IgE specifiche per lattice sembra essere il tempo di esposizione a tali prodotti, naturalmente più elevato nell'adulto (6) che nel bambino (11). L'importanza dell'esposizione ai prodotti in lattice viene altresì confermata sia dai dati della nostra indagine nella popolazione generale, in cui la sensibilizzazione al lattice si associava in modo statisticamente significativo al crescere dell'età (11), come pure dal fatto che i soggetti maggiormente a rischio di sviluppare allergia al lattice sono coloro esposti o per motivi di lavoro (operatori sanitari,

addetti alla lavorazione della gomma) o per altri motivi [soggetti multioperati come i soggetti affetti da spina bifida (SB)] a prodotti in lattice (20). In particolare, uno studio condotto su 59 soggetti affetti da SB mostrava che confrontando i 15 soggetti che presentavano IgE specifiche per lattice (RAST-CAP e/o *prick tests* positivi) con i rimanenti 44 soggetti privi di IgE specifiche per lattice (RAST-CAP e/o *prick tests* negativi), l'atopia e la presenza di un numero di operazioni 5 (con conseguente ripetuta esposizione al lattice durante tali interventi chirurgici) erano significativi fattori di rischio, mediante un'analisi statistica multivariata, per comparsa di sensibilizzazione al lattice (21). Anche questi studi confermano il ruolo di primo piano dell'atopia e dell'esposizione ai prodotti in lattice nel condizionare la comparsa sia di sensibilizzazione che di manifestazioni cliniche a tali allergeni. Inoltre è stato dimostrato che livelli soglia di IgE specifiche per alcuni allergeni alimentari condizionano la comparsa di manifestazioni cliniche secondarie all'assunzione di tali alimenti. Infatti livelli di IgE specifiche sieriche per uovo, latte, arachide, merluzzo, soia e grano rispettivamente 7 kUA/L, 15 kUA/L, 14 kUA/L, 20 kUA/L, 65 kUA/L e 80 kUA/L risultano altamente predittivi per la comparsa di reazioni secondarie alla loro assunzione (22). Pertanto anche la presenza di IgE specifiche per lattice oltre un certo livello soglia potrebbe condizionare o favorire la comparsa di manifestazioni cliniche ad esso correlate. Un nostro studio ha evidenziato come la presenza di IgE specifiche per lattice >3.5 kUA/L sia un significativo fattore di rischio per comparsa di manifestazioni cliniche da lattice in soggetti affetti da SB e sensibilizzati per lattice (23). Altri fattori di rischio significativi per comparsa di manifestazioni cliniche erano anche una più frequente positività del *prick test* per lattice, una maggior dimensione del pomfo determinato dal *prick test* con estratto di lattice ed elevati livelli di IgE totali. In conclusione i 3 studi epidemiologici (6, 9, 11), precedentemente menzionati, sulla prevalenza della sensibilizzazione al lattice nella popolazione generale confermano che tale sensibilizzazione tende a crescere con l'età. È inoltre dimostrato che una precoce e maggiore esposizione ai prodotti in lattice, come del resto avviene nei bambini con SB, condiziona la comparsa di sensibilizzazione a tale sostanza. Inoltre l'atopia si è dimostrata un'ulteriore condizione di rischio per la comparsa di sensibilizzazione al lattice. In soggetti atopici (coloro con *prick test* positivo per almeno uno dei più comuni allergeni inalanti e/o alimentari) e sensibili per lattice una maggiore presenza di IgE sieriche e cutanee specifiche per lattice come un numero di 2 o più operazioni sono fattori di rischio per comparsa di manifestazioni cliniche da allergia al lattice (Figura 1) (24). Queste osservazioni porterebbero ad alcune considerazioni di indubbio interesse pratico. Il 30% dei soggetti da noi indagati risultavano atopici (*prick test* positivo per almeno uno dei più comuni allergeni inalanti e/o alimentari) (11). Inoltre nell'ambito di questo 30% di atopici la presenza di sensibilizzazione al lattice è presente solo nel 3% dei soggetti. Pertanto l'evidenziazione di una sensibilizzazione al lattice in soggetti atopici pone il problema di quale comportamento adottare in caso di eventuale intervento chirurgico. Ebbene, se il soggetto deve subire il primo intervento chirurgico la probabilità che egli abbia una reazione allergica al lattice è pari al 50% mentre in caso di secondo intervento tale probabilità sale al 90% (Figura 1). Pertanto è utile conoscere questi dati in quanto

è possibile adottare misure specifiche per ridurre ai minimi termini in soggetti atopici e sensibili al lattice come del resto anche in soggetti allergici al lattice la possibilità di reazioni allergiche a tale sostanza durante interventi chirurgici.

**Stato di sensibilizzazione, patologie varie.** I soggetti maggiormente a rischio di sviluppare tale allergia, oltre agli atopici (12-19), sono coloro sottoposti ad elevato contatto con prodotti in lattice come gli addetti alla lavorazione della gomma (25), gli operatori sanitari (sensibilizzazione fino a livelli pari al 30%) (26) e i soggetti multioperati, in particolare gli affetti da SB e da anomalie urogenitali (sensibilizzazione fino a livelli pari al 72%) (20, 27, 28). Altre categorie di soggetti con alta esposizione a prodotti in lattice come i vivaisti (29) e coloro che, sottoposti ad emodialisi cronica (30), hanno mostrato una elevata sensibilizzazione nei confronti di questa sostanza (rispettivamente 18% e 14.6%). Però secondo Kalpakliolu e collaboratori la prevalenza di sensibilizzazione al lattice in soggetti affetti da insufficienza renale cronica e sottoposti a dialisi sarebbe notevolmente inferiore (1.1%) escludendo così questi pazienti tra coloro ad alto rischio di sviluppare allergia al lattice (31). Soggetti con pregressa dermatite o orticaria alle mani, causate da guanti in lattice, sono considerati a rischio di sviluppare sintomi sistemici scatenati da prodotti in lattice (32). Del resto anche soggetti con pregressa dermatite alle mani, non causata però da prodotti in lattice, sono a rischio di sviluppare sintomi scatenati da prodotti in lattice (33).

**Allergia alimentare.** Anche soggetti con quadri clinici da allergia alimentare per alcuni alimenti, che presentano epitopi allergenici in comune con le proteine del lattice, sembrerebbero ad alto rischio di sviluppare una sensibilizzazione e/o sintomi scatenati da prodotti in lattice (34, 35). Altri soggetti a rischio di sviluppare allergia al lattice appaiono coloro affetti da allergia alla frutta. Autori spagnoli hanno dimostrato la presenza di manifestazioni cliniche dovute a prodotti in lattice nel 10% dei soggetti affetti da allergia alla frutta (36). Del resto l'analisi di 136 pazienti con allergia al lattice ha evidenziato la presenza di

manifestazioni cliniche correlate alla assunzione di vari tipi di frutta nel 42.6% di questi soggetti (35). Si considera che approssimativamente il 50% dei soggetti che hanno allergia a lattice presentano anche allergia alimentare (37). L'associazione tra allergia alimentare e allergia al lattice suggerisce alcuni interrogativi di indubbio interesse. Ad esempio l'allergia alimentare precede o segue la comparsa di allergia al lattice? In altre parole è possibile considerare l'allergia alimentare una situazione clinica di rischio per sviluppo di allergia al lattice? Uno studio ha dimostrato la presenza di quadri clinici di allergia alimentare in 29 su 137 soggetti (21,1%) affetti da allergia al lattice (38). Dodici dei 29 soggetti con allergia al lattice presentavano un quadro di allergia alimentare che precedeva la comparsa delle manifestazioni cliniche legate ai prodotti in lattice mentre in altri dodici soggetti si verificava la condizione opposta, cioè l'allergia al lattice precedeva la comparsa delle manifestazioni cliniche da allergia alimentare. In un soggetto l'insorgenza delle manifestazioni cliniche da allergia alimentare e da allergia al lattice era contemporanea mentre in quattro soggetti che già presentavano sintomi da allergia alimentare, dopo la comparsa di sensibilizzazione al lattice, il numero degli alimenti che scatenavano, dopo la loro assunzione, manifestazioni cliniche, aumentava di numero. Pertanto l'allergia alimentare nei soggetti con allergia al lattice appare presente a livelli abbastanza elevati anche se difficile attualmente sembra comprendere quali delle due manifestazioni preceda l'altra.

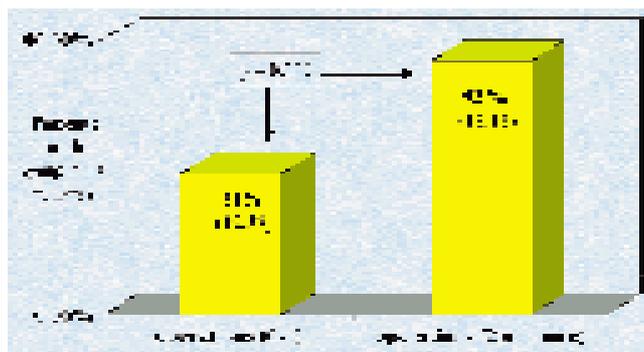
## Rapporti tra lattice ed alimenti

Nel rapporto tra lattice ed alimenti possiamo, schematicamente, considerare tre aspetti (Tabella 1).

*Un allergene alimentare potrebbe essere presente come tale in un prodotto in lattice:*

Guanti in lattice possono contenere caseina in quanto aggiunta alla gomma durante i processi di lavorazione (39). A tal proposito, ad esempio, i guanti in lattice Triflex Baxter contengono una quantità di caseina pari a 400 µg/g di guanto (40). Soggetti particolarmente sensibili alla caseina, al contatto con guanti contenenti tale proteina del latte vaccino, potrebbero manifestare quadri clinici difficilmente inquadrabili da un punto di vista diagnostico, se non si considerasse il possibile ruolo eziologico della caseina. È stato segnalato il caso di un soggetto, con allergia alle proteine del latte vaccino, che presentava orticaria da contatto dopo uso di guanti domestici in lattice e nel quale la causa scatenante non era riconducibile al lattice ma alla caseina presente nel guanto stesso (41). È utile che anche il

**Figura 1: Interventi chirurgici come fattori di rischio per comparsa di allergia al lattice in soggetti atopici e sensibili per lattice**



**Tabella 1: Rapporti tra alimenti e lattice**

- Un allergene alimentare potrebbe essere presente come tale in un prodotto in lattice
- Un alimento potrebbe contenere come contaminante accidentale proteine di lattice
- Cross-reazione tra alimento e lattice

pediatra conosca questo aspetto in quanto comune è, specialmente nei primi anni di vita, l'allergia alle proteine del latte vaccino, pertanto in soggetti particolarmente sensibili alla caseina un contatto con guanti contenenti tale proteina potrebbe scatenare, nel piccolo paziente, manifestazioni cliniche anche di grave entità.

*Un alimento potrebbe contenere come contaminante accidentale proteine di lattice:*

Un alimento potrebbe contenere proteine di lattice in quanto l'uso di guanti in lattice durante la preparazione di prodotti alimentari potrebbe favorirne la contaminazione. La successiva assunzione di tali alimenti da parte di soggetti con allergia al lattice potrebbe essere responsabile della comparsa di manifestazioni cliniche anche gravi (orticaria, angioedema, dispnea) erroneamente attribuite all'alimento di per sé ingerito e non al "contaminante accidentale" rappresentato dal lattice stesso (42). Recentemente è stata segnalata, in un bambino allergico al lattice, la comparsa di anafilassi dopo assunzione di un bombolone alla crema. Responsabile di tale quadro clinico si è dimostrato non il bombolone di per sé ma il lattice stesso. Infatti da parte del personale della pasticceria, ove era stato comprato l'alimento, venivano usati per motivi igienico-sanitari guanti in lattice. Tutto ciò determinava una contaminazione con le proteine del lattice degli alimenti preparati e, nel caso particolare, del bombolone assunto dal bambino. L'assunzione di tale alimento determinava la comparsa di un quadro clinico IgE mediato grave (anafilassi) (43). Pertanto sarebbe auspicabile utilizzare durante la preparazione e la consegna degli alimenti guanti realizzati con materiali alternativi che possano però garantire la stessa sicurezza da un punto di vista igienico-sanitario fornita da quelli in lattice. Se ciò fosse di difficile attuazione indispensabile sarebbe attuare una regolamentazione affinché gli operatori dell'industria alimentare possano fornire informazioni al consumatore sulla possibile contaminazione con proteine del lattice degli alimenti immessi nel commercio. In tal modo i soggetti allergici al lattice sarebbero salvaguardati dal rischio di comparsa di reazioni allergiche anche gravi.

*Cross-reazione tra alimento e lattice:*

Questo tipo di rapporto tra lattice ed alimenti è di gran lunga il più conosciuto e frequente.

Il primo studio che ha prospettato una relazione di questo tipo tra allergia al lattice ed allergia alimentare risale al 1989 (44) quando venne evidenziato che 3 delle 5 donne affette da allergia al lattice presentavano anche allergia alla frutta. In tale studio venne prospettata la possibilità che tali due problemi (allergia al lattice ed allergia alimentare) potessero avere un comune denominatore e non fossero due entità indipendenti l'una dall'altra. In seguito venne segnalata la presenza di allergia alla banana in una donna con allergia al lattice (45). Da quel momento varie segnalazioni in letteratura hanno evidenziato un rapporto tra lattice ed alimenti (in particolare frutta e vegetali) tanto che è stato coniato il termine di "latex-fruit syndrome" per indicare la possibilità di uno stretto rapporto clinico tra lattice ed alimenti. Per spiegare questo rapporto tra lattice ed alimenti è necessario dimostrare la presenza di epitopi allergenici in comune (46). Per tale motivo sono state utilizzate tecniche di immunoblotting, RAST e EAST inibizione. Del resto evidenziare, in soggetti con

manifestazioni cliniche secondarie a prodotti in lattice, la presenza di epitopi allergenici in comune tra lattice stesso ed altri allergeni, non significa necessariamente la comparsa di sintomi dopo esposizione a questi allergeni. Pertanto inutile è consigliare a questi pazienti diete rigorose. Ragionevole però appare la conoscenza degli allergeni alimentari presentanti epitopi in comune con il lattice per la possibilità che in soggetti sensibilizzati od allergici al lattice, l'esposizione a tali allergeni possa determinare la comparsa di manifestazioni cliniche o potenziare una risposta clinica già presente ed amplificata dalla contemporanea esposizione a prodotti in lattice. In altre parole opportuno è discriminare tra una cross-reazione solo immunologica (cioè pazienti nel cui siero, mediante tecniche immunologiche come il RAST-immunoblotting-inibizione, si dimostra la presenza di epitopi allergenici in comune tra lattice ed alimento), una cross-reazione clinica-immunologica (cioè pazienti con sintomi da lattice e sintomi da alimenti e con la presenza di epitopi allergenici in comune tra lattice ed alimenti responsabili dei sintomi), e una che potremo definire (anche se impropriamente, in quanto il termine corretto sarebbe associazione) "cross-reazione" di tipo IgE, cioè presenza in soggetti con IgE specifiche per lattice (evidenziate mediante *prick test* e/o RAST-CAP) di IgE rivolte verso allergeni alimentari (evidenziate sempre mediante *prick test* e/o RAST-CAP). Chiaramente solo la presenza di una cross-reazione clinica-immunologica riveste una importanza pratica. La presenza di una ipotetica cross-reazione solo clinica tra lattice ed altro allergene senza dimostrazione di epitopi allergenici in comune tra questi o la presenza di una "cross-reazione" di tipo IgE non hanno alcun significato clinico e pratico. Pertanto sulla base di tali distinzioni è possibile consigliare o meno l'attuazione di provvedimenti dietetici.

Un altro problema pratico che si pone è quello della evidenziazione, in soggetti con allergia al lattice, di IgE sieriche specifiche oppure di positività del test cutaneo utilizzando un estratto del commercio (*prick test*) o un alimento fresco (*prick+prick*) per uno o più alimenti segnalati come cross-reattivi clinicamente-immunologicamente con il lattice e quindi dei successivi consigli dietetici da dare al paziente. Se il paziente presenta una storia clinica positiva per sintomi da allergia alimentare per uno di tali alimenti cutipositivi e/o RAST-CAP positivi è chiaramente indispensabile una dieta di esclusione per tali alimenti. Talvolta accade che il paziente assuma uno degli alimenti cutipositivi e/o RAST-CAP positivi senza alcuna manifestazione clinica. In tal caso il comportamento da seguire non è ben codificato dalla letteratura internazionale. Utile è spiegare al paziente e/o ai genitori del piccolo paziente la presenza della segnalata cross-reattività clinica-immunologica tra il lattice verso il quale il soggetto è allergico e l'alimento verso il quale sono state evidenziate le IgE specifiche. Non vi sono per il momento studi che abbiano quantificato la probabilità e la possibilità di un viraggio verso la comparsa di un'allergia verso l'alimento risultato cutipositivo e/o RAST-CAP positivo e ben tollerato dal paziente fino a quel momento. Pertanto non appare giustificato consigliare una dieta rigorosa di esclusione per tale alimento anche se utile appare prospettare la possibilità di una ipotetica e possibile futura reazione allergica a quell'alimento. In base ai risultati di prossimi studi sarà possibile dare risposte certe su questo aspetto.

Inoltre molti succhi di frutta del commercio contengono conservanti come solfiti o coloranti i quali possono determinare sia un aggravamento di sintomi respiratori in soggetti con asma come pure la comparsa di manifestazioni cutanee quali orticaria indipendentemente dalla presenza di una cross-reazione clinica-immunologica tra i vari tipi di frutta e il lattice (46).

In *tabella 2* sono indicati gli allergeni alimentari più comunemente in causa nella cross-reazione clinica-immunologica (34, 35, 47-53), nella cross-reazione immunologica (34, 35, 47-54) e nella “cross-reazione” di tipo IgE (11, 12) con il lattice.

### Conclusioni

Il caso dell’allergia al lattice si presta ad alcune considerazioni conclusive:

i) Una sostanza che fino ad una generazione fa era un allergene sporadico oggi ha acquisito un ruolo epidemiologico importante. Sappiamo che questo cambiamento non è attribuibile semplicemente all’aumento delle sensibilizzazioni allergiche, bensì ad un cambiamento del ciclo produttivo dei manufatti di lattice. Ci riferiamo alla polvere lubrificante, che originariamente era costituita da talco minerale e fu sostituita negli anni ’80 con l’amido di mais. Il talco minerale ha la capacità di legare in modo irreversibile le proteine allergeniche del lattice, mentre l’amido di mais veicola tali proteine ma ne rilascia gran parte quando la polvere giunge su una superficie umida, quale è la mucosa respiratoria (55).

In sostanza quest’ultimo si comporta come una particella di trasporto di molecole allergeniche solubili, perfettamente simile quindi ai granuli pollinici, e ciò è certamente una circostanza importante alla base dell’esplosione di questa sensibilizzazione allergica negli ultimi anni. E’ singolare quale grande conseguenza sanitaria abbia avuto un cambiamento tecnologico apparentemente insignificante.

- ii) Il lattice è soggetto a contaminazioni con allergeni esterni (caseina) introdotti nel ciclo produttivo ed estranei alla sua natura chimica intrinseca. Ciò complica gli aspetti diagnostici e clinici.
- iii) Il lattice è causa di contaminazioni alimentari durante la produzione e distribuzione degli alimenti stessi. Ciò complica ulteriormente gli aspetti diagnostici e clinici.
- iv) Le cross-reazioni tra lattice ed alimenti possono avere peso clinico di diverso rilievo caso per caso, in funzione delle caratteristiche immunologiche degli anticorpi IgE coinvolti, pertanto sono da evitare prescrizioni dietologiche drastiche e definitive. Il buon senso ci obbliga invece a monitorare nel tempo la situazione clinica dei nostri piccoli pazienti.

In sostanza, l’allergia al lattice è il tipico caso di un allergene che impegna al massimo grado quella attività investigativa che, come sappiamo bene, caratterizza il lavoro dell’Allergologo.

**Tabella 2: Allergeni alimentari più comunemente cross-reagenti con il lattice**

Cross-reazione clinica-immunologica	Cross-reazione solo immunologica	“Cross-reazione” (corretto sarebbe parlare di associazione) solo di tipo IgE (non dimostrata una “cross-reazione clinica-immunologica”)
<p>Aneto (finocchio) (47), ananas (35), avocado (34), banana (34), carota (47), castagna (34), fico (35), frutto della passione (35), grano saraceno (48), “<i>jelutong sap</i>” (contenuto in alcune gomme da masticare; dal <i>Dyera costulata</i>, albero produttore di gomma) (49), kiwi (35), mango (35), <i>Marsdenia condurango</i> (tè) (50), origano (47), patata (51), peperone dolce (52), pesca (35), pomodoro (51), salvia (47), <i>Ziziphus jujuba</i> (Azufaifa) (53).</p>	<p><i>Litchi sinensis</i> (frutto) (54), melone (34), papaia (34).</p>	<p>Arancio (12), bianco d’uovo (11), grano (11), latte vaccino (11), mandorla (12), mela (12), uva (12).</p>

## Bibliografia

1. Hosler D, Burkett SL, Tarkanian MJ. Prehistoric polymers: rubber processing in ancient Mesoamerica. *Science* 1999;284:1988-1991.
2. Stern G. Überempfindlichkeit gegen Kautschuk als Ursache von Urticaria und Quinckeschem Ödem. *Klin Wochenschr* 1927;6:1096-1097.
3. Grimm A. Überempfindlichkeit gegen Kautschuk als Ursache von Urticaria und Quinckeschem Ödem. *Klin Wochenschr* 1927;6:1479.
4. Nutter AF. Contact urticaria to rubber. *Br J Dermatol* 1979;101:597-598.
5. Dillard SF, MacCollum MA. Reports to FDA: allergic reactions to latex containing medical devices. In: *International Latex Conference: sensitivity to latex in medical devices 1992*, p. 23.
6. Ownby DR, Ownby HE, McCullough J, Shafer AW. The prevalence of anti-latex IgE antibodies in 1000 volunteer blood donors. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1188-1192.
7. Turjanmaa K, Alenius H, Makinen-Kiljunen S, Reunala T, Palosuo T. Natural rubber latex allergy. *Allergy* 1996;51:593-602.
8. Ebo DG, Stevens WJ, Bridts CH, De Clerck LS. Latex-specific IgE, skin testing, and lymphocyte transformation to latex in latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:618-623.
9. Senna G, Agostini E, Crocco I, Crivellaro M, Dama A, Bonadonna P, Caputo M, Roata C, Zanini M, Acrili G. Latex specific IgE antibodies in volunteer blood donors: an Italian survey. *Allergy* 1998;53(Suppl 43):51(P126).
10. Liss GM, Sussman GL. Latex sensitization: occupational versus general population prevalence rates. *Am J Ind Med* 1999;35:196-200.
11. Bernardini R, Novembre E, Ingargiola A, Veltroni M, Mugnaini L, Cianferoni A, Lombardi E, Vierucci A. Prevalence and risk factors of latex sensitization in an unselected pediatric population. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:621-625.
12. Novembre E, Bernardini R, Brizzi I, Bertini G, Mugnaini L, Azzari C, Vierucci A. The prevalence of latex allergy in children seen in a university hospital allergy clinic. *Allergy* 1997;52:101-105.
13. Moneret-Vautrin DA, Beaudouin E, Widmer S, Mouton C, Kanny G, Prestat F, Kohler C, Feldmann L. Prospective study of risk factors in natural rubber latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:668-677.
14. Akasawa A, Matsumoto K, Saito H, Sakaguchi N, Tanaka K, Obata T, Tsubaki T, Uchiyama H, Matsunaga T, Kurosaka K, Iikura Y. Incidence of latex allergy in atopic children and hospital workers in Japan. *Int Arch Allergy Immunol* 1993;101:177-181.
15. Reinheimer G, Ownby DR. Prevalence of latex specific IgE antibodies in patients being evaluated for allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;74:184-187.
16. Shield SW, Blaiss MS. Prevalence of latex sensitivity in children evaluated for inhalant allergy. *Allergy Proc* 1992;13:129-131.
17. Hadjiliadis D, Khan K, Tarlo SM. Skin test responses to latex in an allergy and asthma clinic. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:431-432.
18. Fuchs T. Latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:951-952.
19. Liebke C, Niggemann B, Wahn U. Sensitivity and allergy to latex in atopic and nonatopic children. *Pediatr Allergy Immunol* 1996;7:103-107.
20. Task Force on Allergic Reaction to Latex. American Academy of Allergy and Immunology. Committee report. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:16-18.
21. Bernardini R, Novembre E, Lombardi E, Mezzetti P, Cianferoni A, Danti DA, Mercurella A, Vierucci A. Prevalence of and risk factors for latex sensitization in patients with spina bifida. *J Urol* 1998;160:1775-1778.
22. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-896.
23. Bernardini R, Novembre E, Lombardi E, Mezzetti P, Cianferoni A, Danti DA, Mercurella A, Vierucci A. Risk factors for latex allergy in patients with spina bifida and latex sensitization. *Clin Exp Allergy* 1999;29:681-686.
24. Bernardini R, Novembre E, Lombardi E, Pucci N, Monaco MG, Vierucci A, Marcucci F. Risk factor for latex allergy in 54 children with atopy and latex sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 2003;58:88-89.
25. Tarlo S, Wong L, Roos N. Occupational asthma caused by latex in a surgical glove manufacturing plant. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:626-631.
26. Garabrant DH, Schweitzer S. Epidemiology of latex sensitization and allergies in health care workers. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:S82-95.
27. De Swert LF, Van Laer KM, Verpoorten CM, Van Hoeyveld EM, Cadot P, Stevens EA. Determination of independent risk factors and comparative analysis of diagnostic methods for immediate type latex allergy in spina bifida patients. *Clin Exp*

*Allergy* 1997;27:1067-1076.

28. Kelly KJ, Pearson MI, Kurup VP, Havens PL, Byrd RS, Setlock MA, et al. A cluster of anaphylactic reactions in children with spina bifida during general anesthesia: epidemiologic features, risk factors and latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:53-61.

29. Carrillo T, Blanco C, Quiralte J, Castillo R, Cuevas M, Rodriguez de Castro F. Prevalence of latex allergy among greenhouse workers. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:699-701.

30. Stojanovic A, Keena D, Kroneman O, Rocher L, Weidbrauk D, Lauter CB. Latex specific IgE (LS-IgE) in hemodialysis patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:S161 [Abstract].

31. Kalpakliolu AF, Aydin G, Ozdemir N. Prevalence of latex sensitivity among patients with chronic renal failure: a new risk factors? *Allergy* 1998;53 (suppl):50(P120) [Abstract].

32. Charous LB, Hamilton RG, Yunginger JW. Occupational latex exposure: characteristics of contact and systemic reactions in 47 workers. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:12-18.

33. Boxer M. Hand dermatitis: a risk factor for latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:855-856.

34. Blanco C, Carrillo T, Castillo R, Quiralte J, Cuevas M. Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits. *Ann Allergy* 1994;73:309-314.

35. Brehler R, Theissen U, Mohr C, Luger T. "Latex-fruit syndrome": frequency of cross-reacting IgE antibodies. *Allergy* 1997;52:404-410.

36. Garcia Ortiz JC, Moyano JC, Alvarez M, Bellido J. Latex allergy in fruit-allergic patients. *Allergy* 1998;53:532-536.

37. Condemi JJ. Allergic reactions to natural rubber latex at home, to rubber products, and to cross-reacting foods. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:S107-110.

38. Hussain H, Beall G, Kim K. Prevalence of food allergy in patients with latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:S208 [Abstract].

39. Blackley DC. In: *Higher polymer latices: their significance and technology. Volume I. London, Maclaren & Sons, 1966, 119.*

40. Ylitalo L, Makinen-Kiljunen S, Turjanmaa K, Palosuo T, Reunala T. Cow's milk casein, a hidden allergen in natural rubber latex gloves. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:177-180.

41. Makinen-Kiljunen S., Reunala T., Turjanmaa K., Cacioli P.

Is cows' milk casein an allergen in latex-rubber gloves? *Lancet* 1993;342:863-864.

42. Schwartz HJ. Latex: a potential hidden "food" allergen in fast food restaurants. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:139-140.

43. Bernardini R, Novembre E, Lombardi E, Pucci N, Marcucci F, Vierucci A. Anaphylaxis to latex after ingestion of a cream-filled doughnut contaminated with latex. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:534-535.

44. Leynadier F, Pecquet C, Dry J. Anaphylaxis to latex during surgery. *Anaesthesia* 1989;44:547-550.

45. M'Raihi L, Charpin D, Pons A, Bongrand P, Vervloet D. Cross-reactivity between latex and banana. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:129-130.

46. Lavaud F. Cross-sensitization between latex and fruits. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:473-474.

47. Kagen SL, Muthiah R. Latex and food induced anaphylaxis: oregano, dill, sage and carrot cross react with natural rubber latex. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101 (S208):858 [Abstract].

48. De Maat-Bleeker F, Stapel SO. Cross-reactivity between buckwheat and latex. *Allergy* 1998;53:538-539.

49. Wrangsjö K, Lundberg M, Meding B, Ahman M, Karlberg AT, van Hage-Hamsten M. Cross-reacting allergens in natural rubber latex and jelutong. *Allergy* 1999;54:1331-1332.

50. Pfützner W, Thomas P, Rueff F, Przybilla B. Anaphylactic reaction elicited by condurango bark in a patient allergic to natural rubber latex. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:281-282.

51. Beezhold DH, Sussman GL, Liss GM, Chang NS. Latex allergy can induce clinical reactions to specific foods. *Clin Exp Allergy* 1996;26:416-422.

52. Gallo R, Roncarolo D, Mistrello G. Cross-reactivity between latex and sweet pepper due to prohevein. *Allergy* 1998;53:1007-1008.

53. Alvarado MI, Moneo I, Gonzalo MA, Alvarez-Eire M, Diaz-Perales A. Allergy to azufaifa fruit and latex. *Allergy* 2002;57:460-461.

54. Niggemann B, Reibel S, Hipler C, Wahn U. Anaphylactic reaction to lychee in a 12-year-old girl: Cross reactivity to latex? *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:64-67.

55. Lundberg M, Wrangsjö K, Johansson SGO. Latex allergy from glove powder - an unintended risk with the switch from talc to cornstarch? *Allergy* 1997;52:1222-1228.

## FLOGOSI ALLERGICA E CITOCHINE: RECENTI ACQUISIZIONI

GIORGIO CIPRANDI - MARIA ANGELA TOSCA\*  
SIMONE NEGRINI - ARSENIO CORRADO NEGRINI

A.O. Ospedale San Martino e Cliniche Universitarie Convenzionate, Genova  
\* I.R.C.C.S. Istituto Giannina Gaslini, Genova

### RIASSUNTO

Le citochine sono proteine rilasciate dalle cellule immunocompetenti con lo scopo di regolare le diverse fasi della risposta immunitaria. Durante la flogosi allergica esiste una serie di segnali citochinici a feedback positivo e negativo che controllano i diversi eventi fisiopatologici. Le sottopopolazioni linfocitarie T helper 1, 2 e 3 sono quelle che maggiormente influenzano l'infiammazione allergica. Il mastocita è la cellula effettrice primaria della reazione allergica e causa la comparsa dei sintomi e l'avvio della cascata infiammatoria. L'eosinofilo è la cellula infiammatoria che più caratterizza l'infiltrato mucosale in corso di allergia.

Numerosi trattamenti farmacologici, l'immunoterapia specifica ed i probiotici possono modulare il pattern citochinico, inducendo una reversione verso un fenotipo non-allergico.

### PAROLE CHIAVE

Citochine - Chemochine - Reazione allergica - Infiammazione - Modulazione citochinica.

Not. Allergol. 2003; 22: 20-27

### Premesse immunopatologiche

Le malattie allergiche sono in continuo e costante incremento, per tale motivo la ricerca medica è continuamente orientata a scoprirne le cause ed i meccanismi patogenetici ed a valutare nuove opzioni terapeutiche.

La reazione allergica è *in primis* una risposta alterata del sistema immunitario nei confronti di antigeni esogeni (gli allergeni) "innocui": nel senso cioè che in un individuo normale non generano una risposta patologica.

Il sistema immunitario è sostanzialmente preposto alla difesa dell'organismo nei confronti di sostanze estranee che potenzial-

mente potrebbero arrecargli un nocimento. Nell'ambito di una risposta ad antigeni esogeni, diventa fondamentale che il sistema immunitario riconosca i propri antigeni ("self") da quelli "esterni" ("non-self"). Complessi meccanismi evolutivi hanno condotto allo sviluppo di due tipi di risposta immunitaria: una naturale (o innata) ed una acquisita (o adattativa). Entrambi questi bracci efferenti del sistema immunitario riconoscono il self.

Senza entrare nei dettagli, l'immunità naturale è sostanzialmente non-specifica e comprende numerosi elementi. Anzitutto, una barriera meccanica a livello mucosale, che a sua volta è sovrastata da uno spessore di muco che intrappola gli elementi estranei. Inoltre, l'apparato ciliare epiteliale provvede alla continua rimozione di questi elementi. Numerose proteine contribuiscono alla difesa naturale: enzimi, sostanze battericide, complemento, citochine, mediatori ed amine bioattive.

La risposta acquisita al contrario risulta essere tipicamente antigene-specifica e si caratterizza precipuamente per l'espressione di recettori antigene-specifici sulla superficie dei linfociti B e T. L'espansione clonale di cellule antigene-specifiche e la costituzione di una "memoria" caratterizzano una completa risposta adattativa. Il *primum movens* della risposta adattativa riconosce l'interazione tra la cellula presentante l'antigene ed il linfocita T. In particolare, le cellule presentanti l'antigene sono un complesso coacervo di stipiti cellulari, che intervengono appunto nella prima fase dell'immunità acquisita. Esse comprendono le cellule fagocitiche della linea monocito-macrofagica, che inglobano gli antigeni macromolecolari, processandoli attraverso un meccanismo proteolitico per giungere a frammenti peptidici che a loro volta vengono presentati alle cellule T in modo da avviare la risposta immunitaria. Altre cellule di questa linea sono: le cellule di Langherans a livello cutaneo, le cellule di Kupffer nel fegato, le cellule microgliali nel sistema nervoso centrale e le cellule dendritiche ampiamente rappresentate in numerosi tessuti e negli organi linfatici secondari. Queste ultime sono sicuramente le più potenti cellule presentanti l'antigene. Le citochine prodotte da queste cellule (il TNF, l'IL1, l'IL6, l'IL8, l'IL12, l'IL15, l'IL18 e l'IL23) sono pertanto particolarmente dedicate a promuovere efficacemente l'infiltrato cellulare ed a danneggiare i tessuti colpiti dal processo infiammatorio. Quindi svolgono preminentemente un'attività pro-flogogena. Tornando alla reazione allergica dobbiamo ricordare che gli allergeni sono antigeni che in soggetti predisposti (atopici) inducono una sintesi di IgE specifiche. Questa sintesi, come vedremo, è governata da una polarizzazione della

sottopopolazione linfocitaria T helper 2. L'evento finale di questa reazione all'allergene determina un danno tissutale. Al contrario, nel soggetto normale l'esposizione all'allergene non determina una risposta dannosa. Perché questo avvenga, deve essere messo in atto un meccanismo di tolleranza nei confronti degli allergeni. Questo processo è regolato da cellule particolari ("regolatorie") attraverso precisi segnali umorali mediati da citochine.

Pertanto il soggetto allergico può essere definito come un "non tollerante" ed in ultima analisi l'immunoterapia specifica determina uno stato di tolleranza allergenica; il tutto è finemente controllato, come discuteremo, da precisi segnali citochinici. Come già accennato, la reazione allergica è sostanzialmente caratterizzata da un processo flogistico innescato dall'esposizione all'allergene causale. L'allergene viene a contatto con le IgE specifiche adese sulla superficie mastocitaria. In questo modo si avvia una cascata di eventi biochimici che si traducono nel rilascio di una serie di mediatori (tra questi ricordiamo l'istamina, i leucotrieni, la triptasi ed il PAF), che sono responsabili della comparsa immediata dei sintomi allergici, e contestualmente di numerose citochine che iniziano il processo infiammatorio. Il mastocita può quindi essere considerato a ragione la cellula effettrice primaria della reazione allergica. Questi segnali citochinici di origine mastocitaria determinano l'espressione di molecole d'adesione a livello endoteliale ed epiteliale in modo da consentire quel complesso di eventi che costituisce il fenomeno del reclutamento delle cellule infiammatorie e che si conclude con l'infiltrazione mucosale. Numerosi stipiti di cellule infiammatorie vengono richiamati, ma sicuramente i più importanti sono l'eosinofilo ed il linfocita T helper 2. La presenza dell'eosinofilo a livello mucosale contraddistingue la flogosi allergica così come l'attivazione dei Th2 svolge un ruolo di regia dei meccanismi fisiopatologici dell'allergia.

## Le citochine

Tutti gli eventi che abbiamo descritto finora sono finemente regolati da un complesso network citochinico. Si definiscono citochine quelle proteine secrete in abbondanza che svolgono funzioni di regolazione della crescita, della differenziazione e dell'attivazione di numerose cellule. Inoltre le citochine determinano il tipo di risposta immunitaria, controllano i meccanismi della mobilitazione delle cellule immunocompetenti ed infine regolano la disposizione cellulare negli organi immunitari. In altre parole le citochine possono essere considerate come gli ormoni del sistema immunitario.

Il tipo di citochine rilasciate in seguito ad uno specifico stimolo immunologico condiziona il tipo di risposta del sistema immunitario: citotossica, umorale, cellulo-mediata od allergica. Una singola citochina può essere in grado di innescare una cascata di numerosi eventi infiammatori. Ancora, il concorso di più citochine può concretizzarsi in un sinergismo finalizzato ad ottenere una risposta ottimale.

L'analisi delle diverse citochine appare difficoltosa, perché ogni singola citochina può svolgere funzioni completamente differenti a seconda della cellula secernente, della cellula bersaglio e soprattutto della fase della risposta immunitaria in cui viene liberata. Infatti, diverse citochine possono svolgere sia un'attività proflogogena sia un'azione antiinfiammatoria a seconda delle cellule che stimolano e dal loro stato di reattività.

Bisogna infine ricordare che le citochine sono praticamente coinvolte in ogni aspetto di una risposta immunitaria così come di una reazione flogistica, comprendendo l'immunità naturale, la presentazione antigenica, la differenziazione midollare, la migrazione e l'attivazione cellulare e l'espressione di molecole d'adesione.

L'analisi delle numerose citochine coinvolte nello sviluppo della flogosi allergica è sicuramente molto complessa; in questa sede cercheremo di sintetizzare un'elencazione relativa alla produzione ed alle attività biologiche delle principali citochine coinvolte.

Successivamente, nella seconda parte discuteremo il loro ruolo fisiopatologico nella flogosi allergica.

**IL1:** quattro diversi peptidi compongono la famiglia dell'IL1 (IL1 $\alpha$  ed IL1 $\beta$  che posseggono attività biologiche affini, IL1ra che è l'antagonista del recettore dell'IL1 ed IL18) (1). Le cellule presentanti l'antigene ed anche le cellule epiteliali possono essere una fonte di IL1.

La più importante attività biologica dell'IL1 consiste nell'attivazione dei linfociti T che si attua attraverso l'aumentata produzione di IL2 e l'espressione del suo recettore (CD25). Pertanto, in assenza di IL1 si può determinare un deficit della risposta immune o sviluppare uno stato di tolleranza immunologica.

L'IL1 determina inoltre un aumento della proliferazione dei linfociti B e genera un incremento della sintesi anticorpale.

Il rilascio di IL1, interagendo con il SNC, può determinare la comparsa di una serie di sintomi costituzionali: febbre, anoressia, sonnolenza fino allo stato letargico. A livello epatico l'IL1 favorisce la sintesi delle proteine della fase acuta (proteina C-reattiva, complemento, amiloide, etc). Inoltre contribuisce a causare ipotensione in corso di shock settico. A livello endoteliale determina l'espressione di molecole d'adesione (quali ICAM-1, VCAM-1 ed E-selettina).

**IL2:** viene prodotta dai linfociti T e la sua azione cardinale consiste nell'essere il principale fattore di crescita dei linfociti T stessi. Attiva inoltre le cellule NK, le cellule B, le cellule T citotossiche ed i macrofagi.

**IL3:** viene prodotta dai linfociti T helper ed è un fattore di crescita per numerose cellule emopoietiche. Sinergizza con l'IL5 ed il GM-CSF nell'attivare gli eosinofili e nell'aumentarne la sopravvivenza (2).

**IL4:** è forse la citochina che più di tutte caratterizza la reazione allergica (3). E' prodotta tipicamente dai linfociti Th2, di cui ne rappresenta la citochina capostipite. Svolge numerose funzioni: stimola la sintesi di IgE, induce la polarizzazione in senso Th2, promuove l'espressione di molecole d'adesione selettive per il reclutamento di eosinofili, aumenta la produzione di muco, accentua l'iperreattività bronchiale ed aumenta la permeabilità mucosale.

**IL5:** prodotta dai Th2, costituisce la citochina più importante per gli eosinofili (chiamata anche eosinofilo-pietina) (4). Stimola la produzione e la maturazione di precursori midollari eosinofili. Svolge attività chemiotattica per gli eosinofili, attiva

**Tabella 1: Principali sorgenti di produzione e cellule bersaglio delle citochine**

CITOCINE	SORGENTI	BERSAGLI
IL1	APC, EN, EP	T, B, SNC, EN, EP
IL2	Th1	T, B, NK, CTL, MF
IL3	Th2	BM, E
IL4	Th2	Th2, B, EN, EP
IL5	Th2	BM, E
IL6	M, T, B, F, EN	B, T, SNC, Feg
IL7	M, B	T, B
IL8	EP, N, T, M	N
IL9	Th2	B, MC
IL10	Th3 (Tr1)	T, B
IL11	B	BM, Feg, F
IL12	APC	Th1
IL13	Th2	B, ED, EP
IL14	T	B
IL15	M, EP, F	T
IL16	Th	T, E, M
IL17	Th	M, F
IL18	Feg	ED, EP
IL19	M	T, B
IL20	K	T, B
IL21	T	B, T, NK
IL22	T	Feg
IL23	APC	Th1
IL24	Th2	T
IL25	Th2	B
TNF $\alpha$	M	ED, EP, N
TNF $\beta$	L	ED, EP, N
IFN $\alpha$	M, B, NK	MHC I
IFN $\beta$	F	MHC I
IFN $\gamma$	Th1	EP
TGF $\beta$	Th3 (Tr1)	EP, T, B
GM-CSF	Th2	BM, E

**Legenda:** APC= cellule presentanti l'antigene, EN= endotelio, EP= epitelio, T= linfociti T, B= linfociti B, NK= cellule natural killer, CTL= linfociti citotossici, MF= macrofagi, BM= midollo osseo, E= eosinofili, F= fibroblasti, Feg= fegato, MC= mastocita, K= cheratinocita, L= linfocita, MHC I= classe I complesso maggiore istocompatibilità.

gli eosinofili maturi, ne induce la liberazione di mediatori e esalta la loro citotossicità. Aumenta la loro sopravvivenza, contribuendo così a generare l'eosinofilia tissutale.

IL6: viene prodotta dalle cellule fagocitiche; l'azione biologica principale consiste nell'indurre la maturazione dei linfociti B in

plasmacellule e nello stimolare la sintesi di anticorpi (5). Inoltre, l'IL6 media la crescita, la differenziazione e l'attivazione dei linfociti T.

L'IL6 condivide diverse attività con l'IL1: induzione della febbre e della sintesi di proteine della fase acuta (in particolare, essa ne è il più importante induttore sull'epatocita).

L'IL6 svolge anche un'attività anti-infiammatoria, inibendo la sintesi di IL1 e di TNF.

IL7: svolge un ruolo critico nello sviluppo maturativo dei linfociti T e B a livello del midollo emopoietico e del timo.

IL8: prodotta da diverse cellule (linfociti, epitelio, monociti, neutrofili, etc), è il principale fattore chemiotattico per i neutrofili. Inoltre rappresenta il più importante fattore di attivazione di queste cellule.

IL9: è rilasciata dai Th2, inizialmente era descritta come un fattore di crescita per i mastociti. Essendo prodotta dalle cellule Th2, svolge un ruolo di primo piano nella flogosi allergica, in quanto stimola la sintesi di IgE, induce l'espressione di eotassina e del recettore per l'IL5. Favorisce inoltre la produzione di eosinofili.

IL10: può essere prodotta da diverse cellule, anche se la sorgente principale è costituita dalle cellule "regolatorie" Tr1 (6). Svolge un'importante attività anti-infiammatoria ed immunoregolatoria come vedremo in seguito.

IL11: svolge un ruolo prioritario a livello midollare, stimolando la crescita dei precursori ematopoietici. In particolare, contribuisce alla produzione di cellule linfoidee e sinergizza con altri fattori di crescita per la produzione di emazie, piastrine e mastociti. Inoltre, l'IL11 costituisce un importante fattore di stimolazione per il tessuto connettivo e per i fibroblasti. Nell'asma è stato dimostrato un suo ruolo nei meccanismi di rimodellamento grazie alla sua stimolazione della proliferazione fibroblastica e della deposizione collagena.

IL12: viene secreta dalle cellule presentanti l'antigene; la sua azione più importante in campo allergologico è rappresentata dall'espansione della sottopopolazione Th1 in antagonismo con l'attività dell'IL4.

Inoltre, l'IL12 induce la proliferazione e l'attivazione delle cellule NK e dei linfociti citotossici.

IL13: è una tipica citochina Th2-correlata, è un'omologa dell'IL4 e ne condivide molte attività (8). Peraltro, presenta uno spettro più ampio di varietà cellulari di produzione. Svolge un'importante attività patogenetica nell'asma: induce l'infiltrazione eosinofila, l'ipersecrezione di muco, la fibrosi bronchiale ed accentua l'iperreattività.

IL14: prodotta da cellule T attivate, agisce direttamente sulle cellule B attivate, espandendo cloni di linfociti B.

IL15: è sintetizzata dalle cellule fagocitiche, dall'epitelio, dai fibroblasti e dalla placenta. Presenta un'azione biologica simile all'IL2, pertanto agisce come fattore di crescita dei linfociti T (9). Rappresenta un fattore chemiotattico per le cellule T, differenzia le cellule NK ed infine stimola la crescita e la differenziazione dei linfociti B.

IL16: prodotta dai linfociti T, svolge attività chemiotattica per le cellule CD4 positive, per gli eosinofili ed i monociti. Utilizza

la molecola CD4 come proprio recettore.

IL17: viene rilasciata dai linfociti T ed attiva diversi stipi cellulari (macrofagi, fibroblasti e cellule stromali), induce l'espressione di ICAM-1 ed il rilascio di numerose citochine (IL6, IL8, IL11, GM-CSF), della Prostaglandina E2 e di ossido nitrico.

IL18: diversamente da molte altre citochine, non è prodotta da cellule immunocompetenti ed è espressa costitutivamente (10). Il suo ruolo più importante consiste nel regolare i meccanismi di adesione cellulare, costituendo la via finale comune alle attività svolte da TNF ed IL1 nell'induzione dell'espressione di ICAM-1. L'IL12 e l'IL18 sinergizzano nello stimolare il rilascio di IFN $\gamma$ .

IL19: è un membro della famiglia dell'IL10, di cui condivide alcune attività regolatorie.

IL20: è un altro membro della famiglia dell'IL10, che è stato recentemente descritto.

IL21: secreta dai linfociti T, presenta un'omologia con l'IL2 e l'IL15, di cui ne condivide le azioni biologiche: attivazione delle cellule NK e stimolazione della proliferazione dei linfociti B e T.

IL22: anch'essa è un membro della famiglia dell'IL10. Induce le risposte di fase acuta.

IL23: viene sintetizzata dalle cellule dendritiche ed al pari dell'IL12 e dell'IL18 è un potente induttore della sintesi di IFN $\gamma$  e quindi contribuisce alla differenziazione dei linfociti T helper in senso Th1.

IL24: è il membro più recente della famiglia dell'IL10.

IL25: è stata recentemente descritta. Deriva dai Th2 e contribuisce perciò alla sintesi delle IgE, in quanto stimola il rilascio di IL4 ed IL13. Inoltre favorisce l'accumulo di eosinofili attraverso lo stimolo alla produzione di IL5.

GM-CSF: prodotto dalle cellule helper, è un fattore di crescita midollare che sinergizza con l'IL3 e l'IL5 nel promuovere l'eosinofilia e nell'accentuare l'attività infiammatoria. L'aumentata sopravvivenza eosinofila è dovuta all'inibizione dei fenomeni apoptotici.

TNF: a seconda della cellula produttrice si distinguono due proteine omologhe: il TNF $\alpha$  ad origine prevalentemente monocitaria e mastocitaria ed il TNF $\beta$  ad origine linfocitaria (11). Il TNF interagisce con l'endotelio, stimolando l'espressione di molecole d'adesione (quali ICAM-1, VCAM-1 e la E-selettina) che consentono la transmigrazione delle cellule infiammatorie dal torrente ematico verso i tessuti infiammati. Inoltre, il TNF è un potente attivatore dei neutrofili, in quanto ne regola l'adesione, la chemiotassi, la degranolazione ed il metabolismo ossidativo.

IFN: la famiglia degli interferoni è costituita da tre membri:  $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$  (12). Il termine "interferone" deriva dalla capacità, inizialmente descritta, di interferire con la crescita virale.

L'IFN $\alpha$  viene principalmente prodotto dai monociti, dai macrofagi, dai linfociti B e dalle cellule NK. Esercita una significativa attività antivirale, inibendone la replicazione. L'IFN $\beta$  deriva essenzialmente dai fibroblasti e mima l'attività dell' $\alpha$ .

L'IFN $\gamma$  è rilasciato dai linfociti Th1 e dalle cellule NK. Scarsa è la sua attività antivirale. Maggior rilievo è rappresentato dalla sua capacità di indurre una up-regolazione delle molecole MHC di classe I e II, stimolando così la presentazione antigenica. Stimola inoltre i meccanismi adesivi cellulari, condividendo tale attività con il TNF e l'IL1, inducendo tra l'altro l'espressione di ICAM-1.

Ma soprattutto è fondamentale il suo ruolo nella flogosi allergica, esercitando un'attività antiallergica grazie alla sua capacità di inibire gli effetti mediati dall'IL4, come vedremo oltre.

**TGF $\beta$ :** rappresenta una famiglia di peptidi che regolano la crescita cellulare, esercitano effetti sia stimolatori che regolatori su numerosi stipiti cellulari (13). Stimola selettivamente la sintesi di IgA secretorie a livello enterico. Inoltre, entra nella patogenesi della fibrosi bronchiale in corso d'asma. Comunque svolge un ruolo cruciale nella regolazione della risposta allergica, come vedremo.

## Le chemochine

Le chemochine possono essere affiancate alle citochine per la loro attività simil-ormonale, che svolgono durante la risposta immune. La loro proprietà precipua consiste nello svolgere un'attività chemiotattica nei confronti di numerose cellule: eosinofili, neutrofili, monociti, linfociti, fibroblasti e cheratinociti.

Ad oggi sono conosciute ben 47 chemochine e 18 recettori chemochinici. In base alla presenza dei residui cisteinici possono essere classificate in quattro famiglie a seconda dei residui del N-terminale della cisteina: C-C, C-X-C, C e CX3C. Senza entrare nei dettagli troppo complessi ai fini di questo articolo, le

chemochine che esercitano un ruolo significativo nella flogosi allergica sono l'eotassina ed i RANTES che agiscono in sinergismo con l'IL5 nel reclutare gli eosinofili.

## Ruolo delle citochine nello sviluppo evolutivo della flogosi allergica

Come abbiamo premesso nella parte iniziale, tutti gli eventi che caratterizzano la flogosi allergica sono sottoposti ad un complesso controllo ad opera delle citochine.

Tre cellule caratterizzano maggiormente la reazione allergica: il linfocita Th2, il mastocita e l'eosinofilo. Il linfocita Th2 svolge un ruolo cruciale nel promuovere la sintesi delle IgE specifiche e nel regolare l'infiammazione allergica. Il mastocita è la cellula effettrice primaria che causa la comparsa dei sintomi ed avvia la cascata flogistica. Infine, l'eosinofilo caratterizza il processo flogistico e lo amplifica, favorendone la cronicizzazione. Ovviamente, un'analisi dettagliata e completa di tutti gli eventi che compongono il quadro della flogosi allergica è forse impossibile. Ciò che intendiamo proporre è una sintesi di alcuni fenomeni, che, a nostro parere, contraddistinguono maggiormente la reazione allergica.

## Citochine e sottopopolazioni T helper

Anzitutto, l'aumentata prevalenza delle malattie allergiche assume oggi i connotati di una problematica sociale ed una possibile spiegazione di questa "epidemia allergica" potrebbe risiedere nella cosiddetta "ipotesi igienica". Strachan per primo nel 1989 intuì che alcuni fattori ambientali potevano svolgere un ruolo protettivo nei confronti dello sviluppo di una allergia (14). Da allora molti studi sono stati condotti e l'attuale convinzione è che il sistema immunitario del soggetto allergico presenti una deficitaria maturazione rispetto ai soggetti normali. In particolare, il neonato nasce fisiologicamente con una polarizzazione Th2 che tende a mantenere per i primi anni di vita. Successivamente, la normale maturazione del sistema immunitario evolve verso un fenotipo di tipo Th1. Il fattore che

Figura 1: Sottopopolazioni T helper e IgE

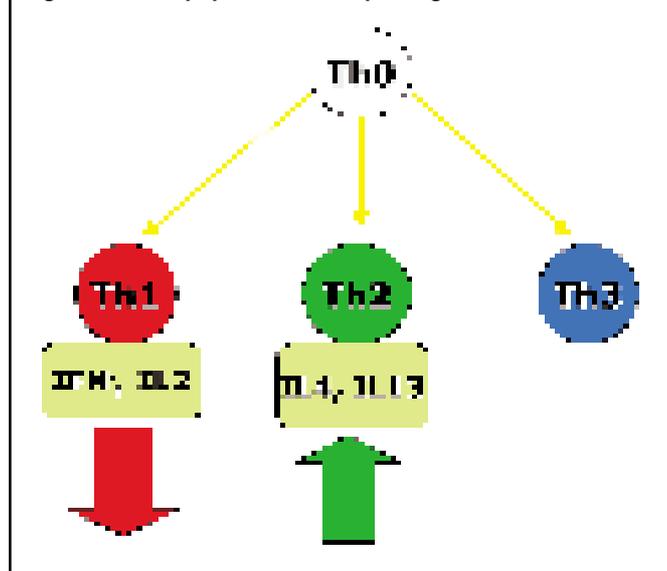
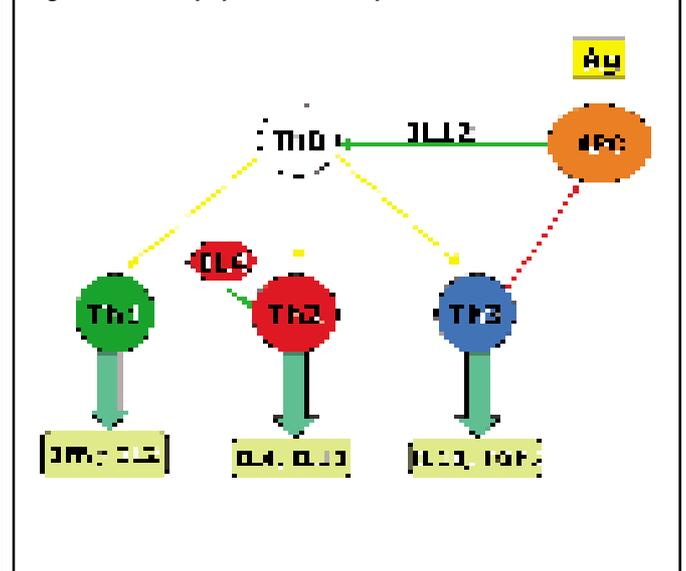


Figura 2: Sottopopolazioni T helper



maggiormente induce uno spostamento verso lo sviluppo in senso Th1 è legato al rilascio di IL12. Noi sappiamo che l'IL12 è prodotta dalle cellule presentanti l'antigene specie in seguito a stimoli antigenici a provenienza dalla flora microbica enterica. Pertanto situazioni che interagiscono con questo processo possono favorire l'insorgere delle allergie o viceversa proteggerle. Abbiamo parlato di Th1 e di Th2. Queste due sottopopolazioni linfocitarie si distinguono principalmente a seconda del pattern di citochine prodotte (figura 1). Più recentemente è stata individuata un'altra sottopopolazione Th3 (Tr1) con funzioni regolatorie.

Paradigmaticamente, la reazione allergica è caratterizzata da una polarizzazione Th2 promossa e mantenuta da un *milieu* citochinico che vede la predominanza dell'IL4. Diverse cellule sono una sorgente di questa IL4: il linfocita Th2 stesso, il mastocita e l'eosinofilo. Ciò rappresenta un modello di controllo autocrino e paracrino che consente un amplificarsi ed autopertuarsi della polarizzazione Th2. L'IL4 inoltre sopprime il fenotipo Th1 attraverso un meccanismo a feed-back negativo.

Allo stesso modo, nel soggetto non-allergico è presente una preponderanza di tipo Th1 caratterizzata da elevati livelli di IFN $\gamma$ , che a sua volta mantiene tale polarizzazione e reprime l'espansione dei Th2.

Abbastanza recentemente è stata individuata una popolazione linfocitaria, i cosiddetti Th3 o Tr1, che attraverso il rilascio di IL10 e di TGF $\beta$ , esercita un controllo diretto sugli altri due stipiti cellulari (figura 2). In particolare, la produzione di TGF $\beta$  crea un microambiente "immuno-soppressivo" che induce un'attività anti-infiammatoria e favorente la tolleranza immunologica come conseguenza della morte delle cellule apoptotiche. Il TGF $\beta$  inibisce l'attività dei linfociti T e B il che si traduce tra l'altro in una inibizione della sintesi anticorpale e della risposta infiammatoria cellulare. In maniera sinergica agisce l'IL10: principalmente inibisce la sintesi di IL2 e di IFN $\gamma$  da parte dei Th1 e di IL4 e di IL5 da parte dei Th2 (figura 3). Inoltre, l'IL10

agisce anche sui fagociti, inibendo la produzione di IL1, IL6, IL8, IL12 e TNF $\alpha$ , e sulle cellule NK, riducendo la sintesi di IFN $\gamma$  e TNF $\alpha$ .

Ancora, l'IL10 esercita un effetto di inibizione sull'espressione di ICAM-1, di molecole della classe II e di B7, rendendo così meno efficienti i segnali accessori indispensabili per l'attivazione delle cellule T helper sia di tipo Th1 che Th2. Pertanto, l'IL10 risulta esercitare un'azione soppressoria-regolatoria sulla risposta infiammatoria T helper-dipendente.

Inoltre, l'espressione costitutiva di IL10 da parte delle cellule presentanti l'antigene a livello delle vie aeree di soggetti normali riveste un ruolo cruciale nell'induzione e nel mantenimento della tolleranza immunologica nei confronti degli allergeni

Figura 4: Innesco reazione allergica

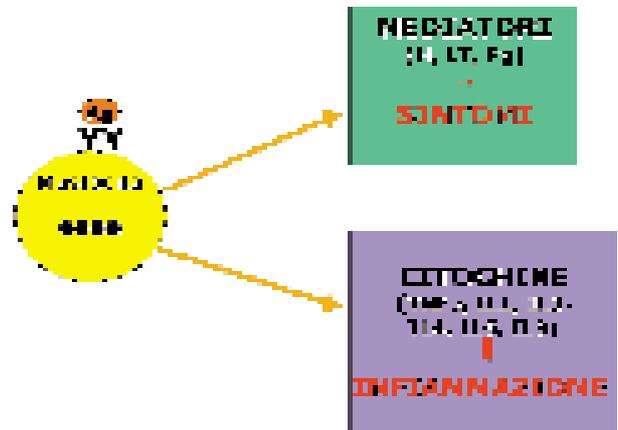


Figura 3: Regolazioni dei T helper

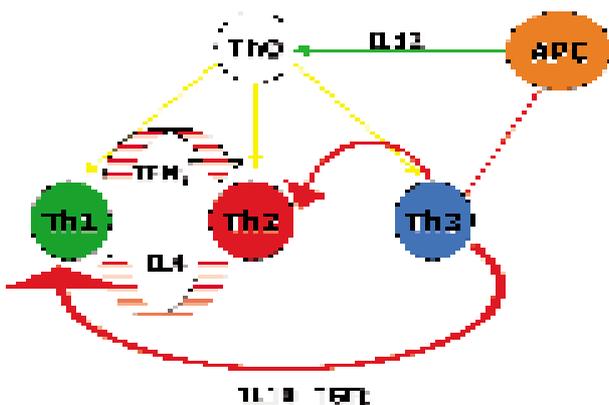
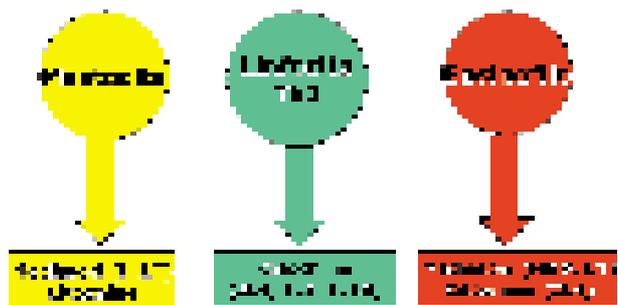


Figura 5: Cellule infiammatorie principali

Cellule infiammatorie principali



inalanti. Al contrario, nei soggetti affetti da asma o rinite allergica è presente una ridotta espressione di IL10 a livello delle vie aeree il che comporta l'instaurarsi di un ambiente favorevole allo sviluppo di una risposta flogistica conseguente all'esposizione allergica. Ancora, è stato dimostrato che l'IL10 inibisce la sopravvivenza eosinofila e la sintesi delle IgE IL4-dipendente, mentre favorisce lo switch isotipico verso una sintesi di IgG4 specifiche. Pertanto, l'IL10 da una parte deprime il rilascio di citochine correlate con lo sviluppo di una flogosi allergica mentre dall'altra consente la sintesi di una risposta umorale anticorpale anti-allergica.

A conferma di questi rilievi pervengono le prime evidenze del meccanismo d'azione dell'immunoterapia specifica. I primi risultati dimostravano un riequilibrio della risposta T helper in senso Th1 caratterizzata da elevati livelli di IL12. I dati più recenti mettono in luce un ruolo di spicco delle cellule Th3-Tr1 nel garantire l'efficacia dell'immunoterapia. In altri termini, l'efficacia dell'immunoterapia si traduce nell'induzione di uno stato di tolleranza allergica nell'individuo allergico.

### Citochine e sintesi delle IgE

Il soggetto allergico si differenzia dal soggetto normale per la sintesi inappropriata di IgE specifiche per un determinato allergene. La produzione della classe anticorpale E è sottoposta al controllo di alcune citochine: IL4, IL13, IL9 ed IL25 che agiscono in senso positivo, mentre l'IFN $\gamma$  consensualmente all'IL12, IL18 e IL23 esercita un effetto negativo.

L'IL4 esercita differenti funzioni nell'indirizzare la risposta in senso IgE. Anzitutto, stimola l'espressione di molecole HLA di classe II, di B7, di CD40, di IgM di superficie e di CD23 a livello dei linfociti B in modo da incrementare la capacità di presentare l'antigene nei confronti delle cellule B stesse. Inoltre, l'IL4 determina lo switch isotipico diretto da IgM ad IgE.

L'IL13 è una citochina omologa dell'IL4 che condivide molte delle attività biologiche dell'IL4. Peraltro, il recettore dell'IL13 è meno ampiamente distribuito di quello per l'IL4. Questo spiega alcuni differenti effetti, quali per esempio l'assenza di un'attività polarizzante in senso Th2 dell'IL13. Comunque, ai fini della sintesi delle IgE l'IL13 svolge un ruolo più specifico di mantenimento della sintesi anticorpale, mentre l'IL4 esercita un più significativo effetto induttivo.

L'IL9 sinergizza con l'IL4 ai fini della stimolazione della sintesi delle IgE. L'IL25 d'altro canto favorisce indirettamente la sintesi delle IgE, stimolando la produzione di IL4 e di IL13.

Al contrario, l'IFN $\gamma$  inibisce la sintesi di IgE in maniera diretta. Peraltro, questa attività dell'IFN $\gamma$  risulta essere la conseguenza di stimoli citochinici, ad opera di IL12, IL18 e IL23, che determinano un'aumentata produzione di IFN $\gamma$ .

### Citochine ed infiltrato eosinofilo

Come abbiamo già sottolineato, la presenza di un'eosinofilia, circolante e soprattutto tessutale, costituisce un quadro paradigmatico della flogosi allergica. Diverse sono le citochine coinvolte nella patogenesi di questo fenomeno (figure 4 e 5).

L'IL5 costituisce sicuramente la fonte principale dell'accumulo eosinofilo a livello mucosale. Essa agisce già a livello del midollo emopoietico, stimolando la sintesi di precursori e la loro maturazione e favorendo la dismissione di elementi maturi. Inoltre, agisce come fattore chemiotattico diretto degli eosinofili

ed indirettamente favorisce l'espressione di molecole d'adesione selettive per il reclutamento eosinofilo. L'IL5 attiva gli eosinofili causando il rilascio di mediatori e citochine ed incrementa l'attività citotossica. Infine, determina un'aumentata sopravvivenza eosinofila bloccando i meccanismi apoptotici. L'IL3 ed il GM-CSF agiscono a supporto dell'IL5, promuovendo l'eosinofilia, in quanto aumentano la sopravvivenza eosinofila, e stimolando ulteriormente l'attivazione cellulare. L'IL3 esercita un significativo effetto di stimolazione della crescita midollare degli eosinofili. Il GM-CSF inoltre attiva gli eosinofili maturi aumentando i processi di degranolazione e di citotossicità. Inoltre, il GM-CSF incrementa la risposta degli eosinofili agli stimoli chemoattraenti.

### Considerazioni conclusive

In questa sintetica rassegna abbiamo analizzato le funzioni ed il ruolo esercitato da diverse citochine nell'induzione, nell'amplificazione e nel mantenimento della risposta flogistica allergica. Ovviamente, lo sforzo di tradurre in concetti comprensibili i complessi rapporti esistenti tra cellule e citochine ha determinato una estremizzazione di concetti a volte molto distanti dalla realtà degli eventi biologici. Quella che si definisce come "real life" è un complesso di eventi in continua evoluzione dinamica, che non possono essere cristallizzati in una fotografia della situazione. Inoltre, il progresso continuo della ricerca ci consente di aprire nuove prospettive degli orizzonti applicativi diagnostici e terapeutici.

La possibilità di inibire l'attività citochinica attraverso anticorpi monoclonali bloccanti od antagonisti recettoriali rappresenta uno stimolante *challenge* per l'allergologo, anche se ad onor del vero ad oggi non si intravedono ricadute immediate.

Dobbiamo però ricordare che il tradizionale trattamento farmacologico e l'immunoterapia agiscono proprio modulando il *pattern* citochinico.

Ovviamente, in questo contesto non possiamo riportare tutti gli studi farmacologici che hanno dimostrato la possibilità di una modulazione citochinica in corso di patologie allergiche, per cui ci limiteremo solo a poche segnalazioni. In particolare, tre sono le classi farmacologiche che più sono impiegate in allergologia: gli antiistaminici, i corticosteroidi e gli antileucotrieni.

Numerosi studi hanno evidenziato la possibilità di modulazione citochinica da parte di alcuni antiistaminici di seconda generazione, quali la cetirizina, la mizolastina, la fexofenadina e la desloratadina (15).

I corticosteroidi, che ad oggi sono i farmaci dotati della più potente attività antiinfiammatoria, si caratterizzano appunto per una spiccata capacità di interferire con i segnali citochinici trasmessi in corso di flogosi allergica (16). Infine, la classe degli antagonisti dei cisteinil-leucotrieni, sebbene di recente introduzione, è pure in grado di regolare la sintesi di citochine (17). Ci pare ancora significativo ricordare come sia possibile utilizzando strategie terapeutiche farmacologiche indurre una reversione della polarizzazione Th2 verso il fenotipo normale Th1 come da noi recentemente descritto (18).

Ovviamente, non possiamo omettere di riportare che la strategia terapeutica per definizione delle malattie allergiche, l'immunoterapia specifica, agisce proprio modificando la risposta immune nel soggetto allergico. Come abbiamo anticipato nelle premesse, gli attuali orientamenti interpretativi conside-

rano che l'immunoterapia specifica agisca soprattutto in senso regolatorio, inducendo una tolleranza specifica verso l'allergene causale (19, 20).

Infine, una prospettiva futura può essere rappresentata dai probiotici: elementi naturali di origine microbica che apportano beneficio all'ospite che li assume. Diversi studi hanno dimostrato

una capacità immunomodulante dei probiotici anche nel campo delle allergie e la ricerca è in continuo divenire (21, 22).

Possiamo quindi concludere affermando che sicuramente il ruolo svolto dalle citochine nello sviluppo della flogosi allergica è di cruciale rilievo così come la loro modulazione è diventata ormai un target prioritario del trattamento delle malattie allergiche.

### Bibliografia essenziale

- 1) Dinarello CA, Wolff SM. The role of interleukin-1 in disease. *N Engl J Med* 1993;328:106-113.
- 2) Rothenberg ME, Owen WF, Silberstein DS et al. Human eosinophils have prolonged survival, enhanced functional properties, and become hypodense when exposed to human interleukin-3. *J Clin Invest* 1988;81:1986-1992.
- 3) Paul WE, Ohara J. B cell stimulatory factor 1/interleukin 4. *Ann Rev Immunol* 1987;5:429-459.
- 4) Clutterbuck EJ, Hirst EM, Sanderson CJ. Human interleukin 5 regulates the production of eosinophils in human bone marrow cultures: comparison and interaction with IL1, IL3, IL6 and GM-CSF. *Blood* 1989;73:1504-1512.
- 5) Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol* 1993;54:1-78.
- 6) Borish L, Aarons A, Rumblyrt J et al. Interleukin-10 regulation in normal and asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1288-1296.
- 7) Brunda MJ. Interleukin-12. *Leukoc Biol* 1994;55:280-288.
- 8) Zurawski G, de Vries JE. Interleukin 13, an interleukin 4-like cytokine that acts on monocytes and B cells, but not on T cells. *Immunol Today* 1994;16:2317-2324.
- 9) Grabstein KH, Eisenmann J, Shanebeck K et al. Cloning of a T cell growth factor that interacts with the  $\beta$  chain of the interleukin-2 receptor. *Science* 1994;264:965-968.
- 10) Dinarello CA. Interleukin-18, a pro-inflammatory cytokine. *Eur Cytokine Netw* 2000;11:483-486.
- 11) Beutler B, Cerami A. The biology of cachectin/TNF: a primary mediator of the host response. *Ann Rev Immunol* 1989;7:625-55.
- 12) Borish LC, Steinke JW. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S460-75.
- 13) Sporn MB, Roberts AB. Transforming growth factor-beta recent progress and new challenges. *J Cell Biol* 1992;119:1017-1021.
- 14) Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-1260.
- 15) Leurs R, Church MK, Taglialatela M. H1-antihistamines inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002;32:489-498.
- 16) Fokkens WJ, Godthelp T, Holm AF et al. Local corticosteroid treatment: the effect on cells and cytokines in nasal allergic inflammation. *Am J Rhinol* 1998;12:21-26.
- 17) Borish L. The role of leukotrienes in upper and lower airway inflammation and the implications for treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88(Suppl):16-22.
- 18) Tosca MA, Cosentino C, Pallestrini E et al. Medical treatment reverses cytokine pattern in allergic and nonallergic chronic rhinosinusitis in asthmatic children. *Ped Allergy Immunol* 2003; 14: 238-241.
- 19) Lewis DB. Allergy immunotherapy and inhibition of Th2 immune response: a sufficient strategy? *Curr Op Immunol* 2002;14:644-651
- 20) Frew AJ. Immunotherapy of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S712-719
- 21) Ciprandi G, Tosca MA. L'impiego dei probiotici in allergologia pediatrica: evidenze e prospettive future del *Bacillus clausii*. *Immunol Allergol Ped* 2002;2:49-57.
- 22) Ciprandi G, Tosca MA, Milanese M et al. Il *B clausii* esercita un'attività immuno-modulante in bambini allergici con infezioni respiratorie ricorrenti: studio pilota. *Atti 50° Congresso SIAIC Rapallo* 2003.

INTERVISTA

## DALL'ARGENTINA ALLA W.A.O.

INTERVISTA AL PROF. CARLOS E. BAENA-CAGNANI

condotta da PAOLO FALAGIANI

## CURRICULUM VITAE

Prof. CARLOS E. BAENA-CAGNANI

Nato nel 1951 a Córdoba, Argentina, quattro figli.

Cittadinanza: Argentina

Titolo di studio: Dottore in Medicina (National University of Córdoba, 1976)

Internato: Italian Hospital Córdoba, Argentina 1976-1977.

Fellowship: Department of Allergology and Clinical Immunology, University of Navarra, Pamplona, Spagna, 1977-1980.

Borse di studio: Division of Paediatric Allergy, Immunology &amp; Pulmonology, Department of Paediatrics, Medical College of Virginia, Richmond, USA, 1989

Laboratory of Allergy, Division of Allergy &amp; Immunology, James Haley VA Hospital, University of South Florida, Tampa, USA, 1991.

Precedenti affiliazioni: Section of Allergy and Immunology, Department of Medicine, National Clinic Hospital, National University of Córdoba, Argentina, 1980-1985.

Attuale affiliazione: Head Division of Allergy and Respiratory Medicine, Department of Paediatrics, Infantile Hospital, Córdoba, Argentina, dal 1985.

Società scientifiche: socio membro onorario e/o fondatore di numerose (15) società scientifiche latino-americane e internazionali (Interasma).

Comitati: partecipazione a numerosi comitati in campo pediatrico, allergologico a livello nazionale e internazionale (EAACI, GINA, ARIA).

Attività editoriali: Il Prof. Baena-Cagnani è stato editore e contributore a livello nazionale ed internazionale di numerose attività editoriali (15).

Riconoscimenti: Secondo premio. Argentinean Allergy and Immunology Association Annual Meeting "Prevalence of sensitivity to HDM in asthmatic population from Córdoba and Santa Fé". CE Baena-Cagnani, E Fernández-Caldas, HE Neffen et al. Buenos Aires, 1991.

"Dr Bernardo Preve Award". Jornadas Interprovinciales de Alergia e Immunologia. "Levels of group I allergens in pillows and mattresses from beds of asthmatic children". CE Baena-Cagnani, CM Patiño, N. Cuello et al. Rosario, 1992.

Special Award: Argentinean Congress of Allergy and Immunology. "Asthma mortality in Province of Córdoba since 1981 to 1990. Analysis of educational and socio-economic background". CE Baena-Cagnani, KD Salvucci, CM Patiño, SE Gurné et al. Buenos Aires, 1993.

Onorificienze: Who is who in International Medicine (1st Edition)

Who is who in International Medicine (2nd Edition)

European Congress of Allergy and Clinical Immunology.

European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Madrid, Spain, 1995. Member of the Honorary Committee.

50th Mexican Congress of Allergy and Immunology.

Guadalajara, México; 1995. Member of Honorary Committee.

Congressi, Riunioni: Il Prof. Baena-Cagnani ha partecipato a numerose ed importanti conferenze a livello nazionale ed internazionale.

Workshops: su argomenti svariati (15): asma, allergia alimentare, sia in qualità di chairman che di partecipante.

Principali interessi di ricerca: Allergeni di casa nell'asma pediatrica

Epidemiologia e malattie allergiche, specialmente l'asma.

Rinosinusite

Aspetti profilattici dell'asma

Allergia alimentare nell'infanzia

Immunodeficienze primarie

Sperimentazioni cliniche: condotte con collaborazioni internazionali (Schering, Merck Sharp &amp; Dohme, Aventis) e sperimentazioni nazionali (studi su proteine ricombinanti e diagnosi allergica), calendari pollinici, studi epidemiologici sugli acari domestici.

Abstracts: Il Prof. Baena-Cagnani è coautore di 65 abstract, ha collaborato a 18 proceedings, 11 capitoli di volumi scientifici ed è autore di 14 editoriali.

Hobbies: Rugby, jogging e musica.

Not. Allergol. 2003; 22: 28-31

E' per noi un grande piacere avere l'opportunità di intervistare qui a Rapallo, in occasione del congresso SIAIC, il Prof. Carlos Baena-Cagnani, che è una persona veramente piacevole oltre che una personalità molto importante, e noi sappiamo che non è facile trovare entrambe le cose in una stessa persona. Lei diventerà il Presidente della WAO, La prego di spiegare ai nostri lettori che cosa è la WAO e quali sono i Suoi programmi come Presidente.

WAO è *World Allergy Organization* ed era denominata *The International Association of Allergology and Clinical Immunology* (IAACI), dato che era focalizzata maggiormente sull'allergia come una delle sezioni maggiori in termine di prevalenza di affezioni, l'altra parte del gruppo è l'immunologia clinica. Noi abbiamo deciso di cambiare la denominazione in *World Allergy Organization International Association of Allergology and Clinical Immunology* (WAO-IAACI).

Negli ultimi anni, a seguito di una pianificazione strategica che era stata sviluppata soprattutto dal Prof. Johansson (Svezia), dal Prof. Kaplan (USA) e da me, abbiamo deciso di muoverci in una direzione totalmente diversa, avendo più programmi di istruzione, come GLORIA, che significa *Global Resources in Allergy*, GAIN, *Global Allergy Information Network*, ed inoltre altri programmi, e presto avremo anche un periodico scientifico ufficiale.

La nostra rivista, fondata dal Prof. De Weck, era stata per molti anni denominata *The Allergy and Clinical Immunology International*, ma molto presto avremo una testata scientifica segnalata su Medline; così noi cambieremo in maniera decisa in modo da avere una maggiore presenza nella comunità internazionale.

Dal Congresso di Vancouver (7 al 12 settembre 2003), organizzeremo un congresso ogni due anni, e sarà una buona opportunità per riunire allergologi di tutto il mondo e discutere sugli sviluppi di questa specialità nel mondo.

WAO cercherà di riunire le società allergologiche di varie parti del mondo. Noi stiamo svolgendo un importante lavoro di espansione verso aree non comuni perchè, nel passato, le associazioni Nord-americane, Europee e Latino-americane erano l'anima dell'organizzazione, ma stiamo cercando di incorporare altri paesi dell'Europa dell'Est, dell'America Latina, dell'Africa e anche dell'Asia.

Per quanto riguarda i miei progetti, sono una persona molto fortunata perchè posso portare avanti l'ottimo progetto che noi abbiamo elaborato nel passato, ma ora stiamo tentando di portare l'allergia a livello universitario. Intendo dire, come voi sapete, che in parecchi Paesi, e l'Italia è una splendida eccezione, l'allergia non è compresa nei curricula dei corsi di medicina, per cui cerchiamo di lavorare con le organizzazioni internazionali delle facoltà di medicina al fine di far rientrare l'allergia nei piani di studio degli studenti, dandole l'importanza che ha attualmente questa specialità.

**Cosa può segnalare in merito alla condizione dell'allergologia in Argentina e negli altri Paesi del Sud America? Ci sono scuole di specialità, credo, e società di allergologia. C'è un programma CME? Ci sono rapporti tra la vostra società di allergologia e la corrispondente italiana?**

Come sa, per più di cinquanta anni, abbiamo avuto in America Latina una Società, che era un insieme delle Società Latino-Americane di Allergia ed Immunologia, che è la *Latin American Society of Allergy and Immunology* di cui io ho avuto l'onore di essere Presidente a metà degli anni novanta. Questa società ha organizzato congressi in maniera regolare e anche proposto programmi collettivi. Ci sono tre maggiori organizzazioni: l'Associazione di Allergia e Immunologia Clinica Argentina, che

ha circa cinquecento membri, quella del Brasile con circa mille aderenti, e quella del Messico con ottocento. L'allergia è una specialità nella maggior parte dei Paesi dell'America Latina ed è riconosciuta nel mondo medico in Messico, Venezuela, Brasile, Argentina; ha un riconoscimento universitario non solo nelle specializzazioni ma anche nei corsi universitari. Ieri sera discutevo con il Prof. Del Giacco, che è Past-President della Società Italiana, ma è anche incaricato dalla Commissione delle Specializzazioni nell'Unione Europea, ed anche nell'*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*, per mettere a punto un programma comune per definire i requisiti minimi per pervenire ad una specializzazione comune in Europa. Abbiamo discusso sulla possibilità di divulgare questo programma anche nell'America Latina, naturalmente cominciando dall'Argentina, la mia nazione.

Il Prof. Del Giacco è un membro di uno dei consigli della WAO e lavorerà in questo settore nel prossimo futuro. Per quanto riguarda la situazione argentina, l'Argentina è il solo membro affiliato dell'*European Academy of Allergy and Clinical Immunology* del Sud America. Abbiamo infatti una lunga e stretta relazione con l'Europa poichè la maggior parte della nostra popolazione discende dagli europei. In Italia, in particolare, non soltanto da un punto di vista scientifico ma anche personale, ho un grande interesse perchè vi ho molti buoni amici, e la Società Italiana, d'altronde, ha fatto un buon lavoro negli ultimi cinquant'anni. Questo è il cinquantesimo anniversario della Società Italiana e, come ho detto nella cerimonia di apertura, negli ultimi 15-20 anni l'Italia ha avuto degli ottimi centri di ricerca, ottimi ricercatori, così voi potete trovare ottimi lavori su differenti numeri di rinomate riviste di allergia e anche di medicina respiratoria. Ci sono, come sa, gruppi di alto livello a Roma, Genova, Firenze.

Uno dei maggiori contributi da parte degli Italiani riguarda la immunoterapia non iniettiva. Questo era molto importante ed io penso che dopo alcuni *position papers*, che sono stati pubblicati lo scorso anno, basati sull'evidenza, noi possiamo avere un ottimo supporto nell'utilizzare questo genere di immunoterapia in un campo più ampio.

Un altro campo molto interessante è costituito da quei gruppi di lavoro sulla congiuntivite, particolarmente i Prof. Sergio e Stefano Bonini, e da gruppi che lavorano sull'asma come il Prof. Leo Fabbri a Modena o il Prof. Vignola a Palermo.

Io credo che l'Italia non abbia soltanto un ottimo presente ma anche prospettive future con ricercatori molto giovani, come Massimo Triggiani di Napoli, e noi speriamo di rafforzare la nostra collaborazione in modo da lavorare insieme in futuro e scambiarsi informazioni. Avrei in mente che giovani medici che vogliono diventare allergologi o immunologi clinici potrebbero venire in Italia per due o tre anni dove, attualmente, la situazione è migliore rispetto all'Argentina.

Io credo che Europa, America Latina, e particolarmente Italia ed Argentina, possano lavorare insieme in futuro in maniera più ufficiale. Io vorrei cogliere l'opportunità, che lei mi sta offrendo, di congratularmi con la Società Italiana perchè sta commemorando il suo cinquantesimo anniversario, è stato percorso un cammino fecondo ed io auguro il meglio per la Società Italiana in futuro.

**Grazie Prof. Baena-Cagnani. Ed ora una curiosità**

personale: vedo che Lei indossa sulla sua giacca un grazioso gioiello rappresentante due bandiere, l'italiana e l'argentina. Quando l'ha acquistato? Per una occasione speciale?

Infatti l'ho acquistato all'aeroporto di Buenos Aires. Volevo acquistare alcuni giornali, ho visto questo oggetto con le due bandiere: era molto appropriato per me, perchè simboleggia ciò che penso, io avverto molto questo genere di simboli nella nostra vita, nella nostra carriera.

Ieri ero nel paese dove è nato il mio bisnonno, Rivergaro in Emilia-Romagna. Per me era come chiudere un cerchio perchè il mio bisnonno era venuto in Argentina molti anni fa, ed io sono stato molto onorato di ritornare. Ho ricevuto anche una onorificenza da questa cittadinanza. Così ieri scherzavo con una persona del Municipio di Rivergaro: questo è esattamente l'opposto di Marco, protagonista del noto romanzo. Marco andò dagli Appennini alle Ande, io vengo dalle Ande agli Appennini.

Lei è nello stesso tempo pediatra ed allergologo. La pediatria è una specialità particolare perchè non è una specialità nel senso stretto della parola, infatti possiamo dire che la pediatria è la medicina interna dei bambini. Anche l'allergologia è una specialità particolare coinvolgendo patologie di quasi tutti gli organi, il naso, il polmone, la pelle, gli occhi. Questa situazione genera a volte conflitti con altri specialisti, per esempio otorinolaringoiatri e pure i pediatri. Come riesce a vivere questo doppio ruolo?

La sua domanda è particolarmente interessante per molti aspetti. Come Lei ha detto, l'allergia può coinvolgere organi differenti, come ad esempio sistema oculare, naso, polmoni, pelle, in pazienti affetti rispettivamente da congiuntivite, rinite, asma, eczema atopico. Tuttavia l'allergia va sempre considerata una affezione sistemica con localizzazione sintomatologica su uno o più organi.

Come Lei sa, secondo i più aggiornati e ben documentati studi internazionali, come l'*International Study of Allergy and Asthma in Children* (ISAAC), la prevalenza delle patologie allergiche è estremamente alta nei bambini e negli adolescenti, è spesso più alta che negli adulti. Non ne conosciamo bene le ragioni. Ci sono alcune ipotesi, per esempio l'*Hygiene Hypothesis*, c'è un gruppo di italiani che sta lavorando su questo tema, per esempio il Prof. Matricardi e il Prof. Bonini a Roma, cercando di spiegare perchè c'è un incremento così importante nella prevalenza delle patologie allergiche.

Attualmente le patologie allergiche si manifestano maggiormente nei bambini e negli adolescenti piuttosto che negli adulti. Questo è un grosso problema per i pediatri. Per esempio negli Stati Uniti le visite di consulto allergologico sono la maggior causa di visite ospedaliere, inoltre l'allergia è la causa più rilevante di ospedalizzazione per patologie croniche negli Stati Uniti ed in Gran Bretagna, ma anche nelle altre nazioni. Per esempio in Venezuela è la seconda causa di visite nel sistema pubblico e nella mia città, Cordova, è la prima causa di visite di pronto soccorso. Si può dire che ciò è la conseguenza del fatto

che i pazienti non sono trattati adeguatamente. Le ragioni sono legate ai problemi economici: attualmente l'Argentina sta affrontando grossi problemi, così i pazienti non possono permettersi una cura prolungata.

La pediatria e l'allergia sono molto collegate, non soltanto per la parte allergologica, ma anche perchè l'immunodeficienza è una grossa parte della nostra specialità. In ogni Dipartimento Pediatrico di Allergia e Immunologia Clinica, l'immunodeficienza dovrebbe essere un'area di profondo interesse perchè quei pazienti dovrebbero essere trattati da medici molto ben preparati in allergologia e immunologia clinica.

Come lei sa ci saranno sempre conflitti: per le sovrapposizioni con altre specialità. Tuttavia, l'allergologia e l'immunologia possono e devono cooperare con le specialità correlate, come ad esempio la pneumologia e la otorinolaringoiatria. Il miglior metodo di lavoro, in modo particolare in pediatria, è quello di lavorare insieme, cercando sempre di migliorare la qualità di vita dei pazienti.

La ragione è, come si afferma abbastanza chiaramente, che la pediatria è a sua volta una medicina dei bambini, in altre parole la maggior parte dei piccoli pazienti affetti da patologie allergiche dovrebbe essere seguita da un pediatra. Per circa il 40% dei pazienti che hanno patologie da moderate a gravi si ritiene necessario l'intervento anche degli specialisti allergologi.

L'ultima questione riguarda un aspetto non allergologico. Tra Italia e Argentina c'è un forte legame sia storico che affettivo. Molti dei nostri bisnonni andarono in Argentina a cercare una vita migliore. Noi apprezziamo la vostra musica, i vostri balli. ecc., condividiamo gli stessi sentimenti, e siamo molto dispiaciuti che il vostro Paese sia attualmente in una situazione critica. Com'è ora la situazione in Argentina?

Ha assolutamente ragione ed è totalmente in sintonia con quanto accennavo prima relativamente alla visita al "piccolo paese del mio bisnonno". In effetti la relazione tra Argentina e Italia è molto forte. Sono in grado di dire che l'Argentina è realmente la sola nazione italiana dell'America Latina che fu colonizzata dagli Spagnoli. Tuttavia noi abbiamo accolto così tanti italiani che possiamo dire che più del 50% della popolazione argentina ha un cognome italiano nella famiglia sia materna che paterna.

Ci sono molte persone con cognomi tipicamente arabi o spagnoli, ma se voi chiedete "qual è il cognome materno" è un cognome italiano. Noi siamo molto influenzati dall'Italia da un punto di vista culturale in America Latina. C'è un detto che dice: un argentino è una persona che parla spagnolo con accento italiano.

Uno dei maggiori teatri dell'opera nel mondo, il teatro Colon, in Buenos Aires, fu progettato da un architetto italiano. Le nostre relazioni sono estremamente solide ed io spero che noi possiamo procedere in modo sempre più collaborativo. La situazione, come sa, è abbastanza difficile in conseguenza di una scelta sfortunata che i nostri politici hanno fatto lo scorso anno. Diamo uno sguardo allo scenario mondiale: c'è una guerra in Irak, così le prospettive non sono buone per il prossimo futuro

e il mondo è ovunque oscurato da drammatici avvenimenti. Ma speriamo di rafforzare le relazioni con l'Italia. Un esempio: ho ricordato che il mio bisnonno andò in Argentina perchè la situazione politica ed economica, era realmente travagliata alla fine del 19° secolo, ma attualmente l'Italia è la sesta potenza economica nel mondo. In altre parole è un buon esempio di come può cambiare la situazione, e speriamo che l'Argentina possa camminare con successo in un'altra direzione nel prossimo futuro. Abbiamo un detto scherzoso che dice che l'Argentina recupera di notte quello che i politici rubano durante il giorno. I politici attualmente stanno dormendo meno che in passato ed io spero che nel futuro essi lavoreranno sempre più in modo che noi possiamo recuperare il più possibile.

Se Lei me lo consente, vorrei esprimere tramite il suo periodico

il mio privilegio di essere qui a Rapallo. Dico che Italia ed Argentina hanno molte somiglianze geografiche. Voi avete luoghi nel Nord e noi nel Sud con meravigliose montagne, neve, ghiacciai, laghi. Il vostro Sud è caldo come il nostro Nord. Abbiamo in entrambe le nazioni spiagge, posti dove andare al mare e anche città molto belle; voi avete Roma, Firenze e noi abbiamo Buenos Aires, Bariloche.

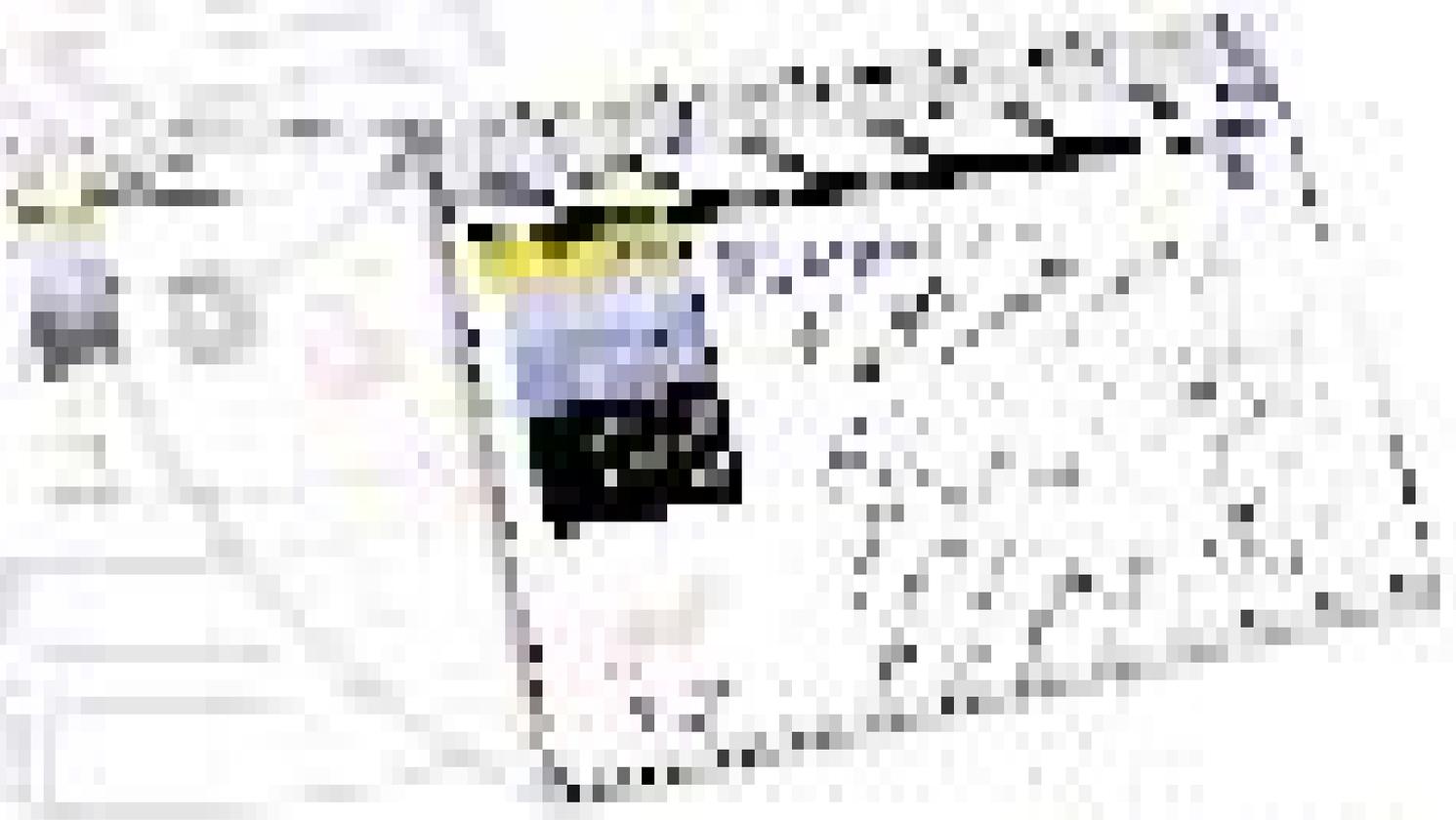
Vorrei ringraziare la Società Italiana per questa nomina veramente immeritata a membro onorario.

Vorrei essere di stimolo ai giovani medici a diventare allergologi, perchè è realmente una bella specialità coinvolgente non solo da un punto di vista puramente scientifico, relativo ai mediatori chimici ed altre componenti del processo infiammatorio, ma anche aspetti sociali ed economici.

Dr. In. M. M. M.  
Lecturer in  
English Language

# UNIT 10 THE HISTORY OF ENGLISH

10.1  
10.2



10.3  
10.4

**EFFICACIA E SICUREZZA DEL BIS-BUTIL-CARBOETILENE NEL TRATTAMENTO DELLA SCABBIA**

EFFICACY AND SAFETY OF BIS-BUTYL-CARBOETHYLENE IN THE TREATMENT OF SCABIES

S. MASI<sup>1</sup> - M. BRUNO<sup>2</sup> - P. FALAGIANI<sup>2</sup> - L. FINIZIO<sup>3</sup>  
G. RIVA<sup>2</sup> - D. SIMONETTO<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Dermatology,  
University of Chieti "SS Annunziata Hospital", Chieti  
<sup>2</sup> Scientific Division, Lofarma S.p.A., Milan  
<sup>3</sup> Dermatology Unit "Cà Foncello" Hospital, USSL9, Treviso

G ITAL DERMATOL VENEREOL 2003; 138:1-4

La scabbia é una infestazione cutanea causata dall'acaro "Sarcoptes scabiei", var. hominis che ha il suo habitat nello strato corneo della pelle umana.

La sintomatologia morbosa della manifestazione clinica é caratterizzata da papule, noduli, pustule e, a volte, orticaria. Comunque il sintomo più caratteristico é costituito dal *prurito* notturno. In passato la scabbia era relativamente rara, però con la comparsa di malattie con compromissione del sistema immunitario, come l'AIDS, è divenuta più *frequente*.

L'importanza di un farmaco acaricida attivo risulta evidente considerando la elevata infettività della scabbia: bersagli preferenziali sono le comunità (scuole, caserme, asili, prigionie).

La presenza di condizioni igieniche scadenti, l'aumento della comunità di extracomunitari sono tutti fattori favorevoli alla diffusione della infestazione.

Un farmaco antiscabbia dotato di particolari caratteristiche è il bis-butyl-carboetilene (PAF, Lofarma) che svolge una spiccata attività acaricida, diretta sui centri vitali dell'acaro che viene ucciso nello spazio di pochi minuti. Oltre alla attività farmacologica specifica il prodotto è ben tollerato anche in campo pediatrico.

Gli AA. hanno voluto testare la efficacia di un nuovo schema di trattamento del PAF su di una ampia casistica di pazienti affetti da scabbia (87: 42 uomini e 45 donne) in uno studio multicentrico aperto.

La posologia studiata era di tre giorni (*ciclo obbligatorio*); se necessario, altri due giorni (*ciclo opzionale*).

La scelta del trattamento è stata motivata dal fatto che nella pratica clinica il prodotto veniva spesso usato con schemi diversi rendendo difficoltosa la valutazione della efficacia.

I criteri di valutazione erano basati sulla scomparsa delle lesioni cutanee e il miglioramento del prurito, sul miglioramento del prurito notturno, sulla diminuzione dei risvegli notturni.

I risultati ottenuti hanno dimostrato una *elevata efficacia clinica*: in circa il **95% dei pazienti** è stato osservato un miglioramento statisticamente significativo della sintomatologia e delle lesioni cutanee.

Il nuovo schema di trattamento è stato ottimamente tollerato (solo l'8% dei pazienti si è lamentato di reazioni cutanee).

Questo nuovo schema terapeutico (sei applicazioni in tre giorni) si è rivelato non solo *altamente efficace* ma ha anche permesso di superare i recenti fenomeni di *resistenza* dell'acaro verso i farmaci antiscabbia.

**VALUTAZIONI DELL'EFFETTO RISPARMIANTE GLI STEROIDI ESERCITATO DALLA CREMA XANTHENA® IN PAZIENTI CON DERMATITE ATOPICA DA LIEVE A MODERATA**

EVALUATION OF "STEROID-SPARING" EFFECTS OF XANTHENA® CREAM IN PATIENTS WITH MILD TO MODERATE ATOPIC DERMATITIS

N. CASSANO<sup>1</sup> - A. AMORUSO<sup>2</sup> - S. MASI<sup>3</sup> - S. DE PAOLA<sup>4</sup>  
S. SALVATORI<sup>4</sup> - C.P. AGNUSDEI<sup>4</sup> - S. CALABRETTA<sup>4</sup>  
A. CALLEA<sup>4</sup> - F. CELLINI<sup>4</sup> - S. CENTOFANTI<sup>4</sup>  
N. CUOMO<sup>4</sup> - S. CURIA<sup>4</sup> - S. DATTOLA<sup>4</sup> - C. DE CARO<sup>4</sup>  
L. DEL BROCCO<sup>4</sup> - L. DONATO<sup>4</sup> - A. FERRARI<sup>4</sup>  
R. LOPREIATO<sup>4</sup> - A. PUGLISI<sup>4</sup> - G. RUGGIERO<sup>4</sup>  
F.M. RUSSO<sup>4</sup> - G. VALENTI<sup>4</sup> - R. VERNACI<sup>4</sup> - F. VERRINA<sup>4</sup>  
G. LIOTTI<sup>4</sup> - G.A. VENA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Istituto Dermatologico dell'Immacolata, I.D.I., I.R.C.C.S., Rome  
<sup>2</sup> Department of Internal Medicine, Immunology and Infectious Diseases  
Unit of Dermatology, University of Bari  
<sup>3</sup> Institute of Dermatology, University of Chieti  
<sup>4</sup> Unit of Dermatology, University of Bari

EUR J INFLAMM 2003; 1:39-42

È noto che i farmaci emollienti sostengono un ruolo *cruciale* nel trattamento di base della *dermatite atopica*: essi migliorano la elasticità e la secchezza della cute e contribuiscono a ristabilire la barriera cutanea ed attenuare l'impatto degli irritanti.

Scopo del lavoro di Cassano e coll. è stato quello di valutare l'efficacia di una crema emolliente e ad attività risparmiante gli steroidi (Xanthena®, Lofarma) in pazienti con dermatite atopica da lieve a moderata.

La casistica in questione era costituita da 245 pazienti, di età variabile da 4 mesi a 53 anni, di cui 189 valutabili.

Il trattamento consisteva in una applicazione giornaliera per sette giorni di idrocortisone butirrato sulle lesioni cutanee. L'applicazione della crema Xanthena® veniva effettuata solo sull'emilato sinistro nelle aree interessate dalla malattia per due volte al giorno. L'emilato destro non trattato serviva come *controllo*. Durante il periodo di studio, che si è prolungato per due mesi, l'impiego della crema a base di corticosteroidi veniva effettuato *soltanto* in caso di una riacutizzazione della dermatite nelle aree interessate. I risultati hanno evidenziato riduzioni significative sia nello *score totale* della gravità che dell'intensità di ogni sintomo e segno di dermatite atopica nelle aree cutanee trattate con Xanthena®.

È stata osservata una rilevante riduzione della richiesta di steroidi in correlazione con l'uso di questa crema emolliente. I dieci segni e i sintomi analizzati mostravano un miglioramento significativo nell'emilato trattato con Xanthena®, e la maggior parte di essi già al *primo mese*. La tolleranza è stata buona e reazioni locali, però in genere transitorie e lievi, solo nel 7% dei casi.

È probabile che l'attività della crema Xanthena® derivi non soltanto dalle sue proprietà emollienti ma anche dall'effetto sinergico dei suoi ingredienti attivi. I principali componenti di questa crema sono triterpenoidi dotati di effetto lenitivo ed

antinfiammatorio e l'acido ialuronico, che esercita un effetto emolliente, agisce inibendo i radicali ossigeno, modula la fagocitosi e la chemiotassi dei macrofagi e favorisce la riparazione del tessuto attraverso la stimolazione dei fibroblasti e la regolazione della neovascolarizzazione.

## PRODOTTI MICROBICI NELLA PREVENZIONE E TERAPIA DELLA ALLERGIA

MICROBIAL PRODUCTS IN ALLERGY  
PREVENTION AND THERAPY

P. M. MATRICARDI - B. BJÖRKSTEN - S. BONINI  
J. BOUSQUET - R. DJUKANOVIC - S. DREBORG  
J. GEREDA - H. J. MALLING  
T. POPOV - E. RAZ - H. RENZ  
A WORLD FOR THE EAACI TASK FORCE 7

ALLERGY 2003; 58:461-471

Studi epidemiologici e sperimentali hanno permesso di formulare la ipotesi che la stimolazione del sistema immunitario, mediante alcuni prodotti microbici, potrebbe prevenire o trattare le malattie allergiche.

L'EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) ha costituito una Task Force per valutare le informazioni disponibili sull'argomento: il primo *Position Paper* ha eseguito una valutazione critica dei seguenti prodotti microbici: estratti batterici a) probiotici, b) micobatteri, c) oligodeossinucleotidi (ISS ODN), d) molecole derivanti da lipopolisaccaridi batterici, per chiarire il loro ruolo potenziale nella terapia delle allergopatie.

### Estratti batterici

Gli estratti batterici sono costituiti da patogeni di varia provenienza responsabili di patologie respiratorie e/o urinarie (pneumococchi, strepto- e stafilococchi, *Neisseria catharralis*, *Haemophilus influenzae*, micobatteri) che sono stati impiegati sia per via orale che sottocutanea sottoforma di lisati batterici. I dati sperimentali, ottenuti impiegando estratti orali, hanno dimostrato un aumento della attività NK, dell'IL-2 e dell'IFN $\gamma$ . In volontari umani gli estratti batterici orali hanno indotto un aumento dell'IFN $\alpha$ , delle IgA, dei tassi di IgG totali e una diminuzione dei livelli di IgE sieriche.

Basi razionali per l'impiego degli estratti batterici nel trattamento delle allergie. L'impiego primario degli estratti batterici è stato quello di immunomodulatori per influenzare la risposta locale dell'ospite. L'assunto terapeutico era quello di aumentare la resistenza della mucosa del tratto respiratorio verso le infezioni.

Basandosi sulla ipotesi che gli anticorpi IgE specifici verso antigeni batterici contribuissero alla patogenesi dell'allergia, l'impiego degli estratti in questione è stato proposto per il trattamento di forme allergiche quali rinosinusiti e asma per via s.c.

Studi clinici. I risultati provengono sia da studi eseguiti con preparati per via sia *orale* che *sottocutanea*. Con la via orale in una indagine sono stati riportati risultati favorevoli nel 75% dei pazienti (120) trattati per tre anni. Risultati favorevoli sono stati pure osservati nell'86% di una casistica pediatrica: non sono stati pubblicati studi in doppio cieco contro placebo con estratti orali.

Meno incoraggianti sono stati i risultati ottenuti per via s.c.: queste indagini sono state inoltre criticate per la tipologia dei vaccini, cioè per la carica batterica inadeguata e il periodo troppo ridotto di trattamento.

Conclusioni. In conseguenza di questi risultati, già della prima metà degli anni '90, le raccomandazioni internazionali escludevano la possibilità di trattare l'asma con estratti batterici con risultati favorevoli. La mancanza di effetti positivi sulle forme allergiche era evidente, sia per la via sottocutanea che orale.

### Probiotici

Il termine "probiotici" è stato coniato per una serie di organismi vivi o inattivati che sembrerebbero generare benefici effetti dopo essere stati ingeriti: tra i probiotici i più usati sono i lattobacilli e i bifidobatteri, però anche gli enterococchi e l'*E. coli* sono stati inseriti nel gruppo dei probiotici.

Dati sperimentali. Indagini eseguite in campo umano hanno dimostrato che l'ingestione di batteri probiotici o di prodotti di latte fermentato stimolano la produzione dell'interferone gamma da parte dei leucociti ematici. In soggetti trattati con probiotici si è osservato un aumento della IL-2 nei T-linfociti ematici stimolati con mitogeni-T.

L'ingestione dei probiotici aumenta la capacità fagocitaria dei leucociti polimorfonucleati: essi stimolano la produzione di IL-12 in vitro.

Studi clinici e valutazioni di sicurezza. I dati clinici pubblicati si riferiscono prevalentemente all'impiego di *L. rhamnosus* e non sono concordi; in alcune sperimentazioni la somministrazione di preparazioni contenenti il *L. rhamnosus* sembrerebbe, in base alle affermazioni degli AA, essere efficace nel prevenire manifestazioni atopiche (dermatite atopica) nei bambini trattati o se le madri erano state trattate durante l'allattamento.

In altre sperimentazioni preparati di *L. rhamnosus* non sembrano avere influenzato situazioni di patologia allergica.

Per quanto si riferisce alla sicurezza, la somministrazione di probiotici dovrebbe essere considerata con prudenza in individui con immunodeficienze acquisite o primarie. Sono stati riportati casi anche sporadici di superinfezioni prodotte da preparati di lattobacilli. In genere nei neonati, che sono ancora immunologicamente "naive", viene consigliata prudenza nel trattamento con probiotici.

Il *Position Paper* considera quindi soltanto *preliminari* i risultati favorevoli ottenuti con i probiotici nella profilassi e nel trattamento della allergia, sottolineando la necessità di studi più approfonditi.

### Micobatteri

I micobatteri sono ubiquitari nell'ambiente: alcuni di essi, il

BCG o i suoi componenti, sono stati usati come immunostimolanti nell'uomo ma non nella terapia delle forme allergiche. Il *M. vaccae* non patogeno è stato invece usato nella terapia delle allergopatie.

**Dati sperimentali.** A livello sperimentale in diversi modelli di indagine *M. vaccae* ha dimostrato di inibire la generazione di citochine Th2 e la riduzione della sintesi delle IgE sieriche e della IL-5.

**Razionale per l'impiego nella allergia.** È stata formulata la ipotesi che la somministrazione di batteri saprofitici ai bambini potrebbe stimolare la generazione di una risposta Th1 verso gli allergeni comuni e che ciò potrebbe prevenire o curare le forme allergiche.

**Studi clinici.** Fino ad oggi è stato condotto un numero limitato di studi clinici con il *M. vaccae*: soltanto due sono stati pubblicati su riviste *peer reviewed*.

In uno studio la somministrazione intradermica di dosi ridotte di un preparato di *M. vaccae* non ha prodotto nessun effetto sulla forma asmatica in trattamento.

Nel secondo lavoro è stato invece osservato un buon effetto terapeutico nei bambini con dermatite atopica, trattati con un preparato di *M. vaccae* per via intradermica.

La tolleranza è stata soddisfacente, con qualche reazione cutanea nel punto dell'iniezione.

Indubbiamente anche con qualche risultato favorevole, i dati clinici non corrispondono pienamente alle aspettative e richiedono ulteriori conferme.

**Sequenze immunostimolanti del DNA batterico (ISS) e gli analoghi oligodeossinucleotidici del DNA batterico (ISS-ODN)** possono, almeno a livello sperimentale, indurre una attivazione immunitaria e stimolare la attività Th1 nel topo.

**Studi clinici.** Questa attività di stimolo riscontrata a livello sperimentale, diretta sulla immunità Th1, è stata testata in studi clinici in corso. Uno studio clinico, fase I - II, con l'allergene maggiore dell'Ambrosia (*Amb a 1*) coniugato alla sequenza ISS-ODN (AIC) è attualmente in corso. L'AIC sembrava meno allergenico dell'estratto usato nella immunoterapia convenzionale ed era in grado di indurre livelli di IgG sierici più elevati rispetto alla immunoterapia convenzionale.

Per quanto riguarda la tollerabilità, non sono state evidenziate reazioni autoimmuni.

Ulteriori studi sono stati richiesti per chiarire le reali potenzialità immunoterapiche della sequenza in questione.

### Molecole derivanti da lipopolisaccaridi

I derivati del lipopolisaccaride (LPS) sono molecole ottenute attraverso una modificazione del LPS isolato dalla membrana esterna di batteri gram-negativi. Una molecola derivante dal lipopolisaccaride della *Salmonella minnesota*, numerata R595, il monofosforil lipide (MPL), è stata proposta come adiuvante

e, a tutt'oggi, è il solo LPS derivato usato nelle sperimentazioni sulle malattie allergiche.

**Dati sperimentali.** In un modello murino l'LPS può prevenire la sensibilizzazione allergica e la fase ritardata della risposta infiammatoria negli animali (topi) sensibilizzati. L'MPL ha proprietà adiuvanti analoghe all'LPS e, sempre rispetto a quest'ultimo, ha ridotte capacità di indurre citochine proinfiammatorie.

L'MPL, combinato con l'allergene specifico e con la tirosina, è in grado di stimolare la risposta IgG specifica senza influenzare quella IgE specifica.

**Basi eventuali per l'impiego in forme allergiche.** Ipotesi sono state formulate sulla capacità dell'LPS di stimolare la risposta Th1: tuttavia l'LPS è dotato di notevole tossicità. Logico era quindi ricorrere all'impiego dei suoi derivati (MPL) meno tossici e ugualmente attivi.

**Studi clinici.** L'MPL è stato introdotto in un vaccino a base di estratto di graminacee adsorbite su tirosina. Il preparato è stato testato in uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco.

I pazienti (81) presentavano una sintomatologia da polline di graminacee; nei pazienti trattati si è assistito ad una diminuzione della sintomatologia nasale ed oculare, diminuzione della richiesta di farmaci, aumento delle IgG (ma non riduzione delle IgE).

**Sicurezza.** MLP è da 100 a 10.000 volte meno tossico dell'LPS: in complesso è ben tollerato; gli effetti collaterali sono stati solo modesti eritemi e gonfiore a livello della iniezione.

**Prospettive future.** In complesso, anche se il miglioramento è stato modesto, l'impiego dell'MPL combinato con estratti di graminacee ha fornito un miglioramento ridotto ma significativo.

### Considerazioni riassuntive

Per quanto l'impiego di prodotti microbici abbia fornito risultati promettenti a livello sperimentale, e la frequenza e l'importanza dei lavori che progressivamente compaiono sull'argomento lo attestano, le cinque diverse impostazioni discusse nel Position Paper differiscono molto per il rationale scientifico e sono inoltre in stadi di ricerca diversi.

Anche i preparati valutati nelle indagini cliniche non hanno ricevuto una conferma definitiva e il loro impiego è quindi sperimentale.

Non bisogna inoltre sottovalutare il fatto che il numero dei pazienti usati nelle esperienze cliniche è assai ridotto. Nonostante queste discrepanze, studi clinici mirati per i preparati che hanno fornito risultati promettenti, anche se su scala ridotta, devono venire incoraggiati tenendo in considerazione il fatto che studi più approfonditi sul meccanismo di azione potrebbero fornire una chiave nell'interpretare i meccanismi di azione antiallergica.

### EFFETTO DI UN LISATO DI ENTEROCOCCUS FAECALIS FK-23 (LKF) SULL'AUMENTO DI EOSINOFILI INDOTTO DA ALLERGENI NEL PERITONEO DEL TOPO

EFFECT OF LYSED ENTEROCOCCUS FAECALIS FK-23 (LKF)  
ON ALLERGEN-INDUCED PERITONEAL ACCUMULATION  
OF EOSINOPHILS IN MICE

T. SHIMADA\*§ - L. CHENG°§ - M. IDE\*  
S. FUKUDA§ - T. ENOMOTO^ - T. SHIRAKAWA§

\* Central Research Laboratories, Nichinichi Pharmaceutical Co, Ltd, Mie, Japan  
° International Research Centre for Nasal Allergy,  
Nanjing Medical University and Department of Otorhinolaryngology,  
The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, China  
§ Department of Health Promotion and Human Behaviour, Kyoto University  
Graduate School of Public Health, Kyoto, Japan  
^ Department of Otolaryngology Japanese Red Cross Society  
Wakayama Medical Center, Wakayama, Japan

CLIN EXP ALLERGY 2003; 33: 684-687

In queste ultime decadi l'attenzione si è concentrata sul ruolo dei batteri lattici nella immunomodulazione antiallergica. Una serie di indagini eseguite dagli Autori ha evidenziato la capacità del lisato di *Enterococcus faecalis* FK-23 (LKF) di inibire l'anafilassi cutanea attiva nel topo, di migliorare la sintomatologia cutanea in pazienti con pollinosi da cedro del Giappone. Dati non pubblicati sembrano sottolineare la diminuzione degli eosinofili nel trattamento della rinite allergica. Si ritiene che gli eosinofili siano cellule effettrici della malattia allergica: considerando il loro ruolo patogenetico in questa patologia si presentava interessante studiare l'effetto del lisato di enterococco sull'aumento di eosinofili indotto da allergeni nel peritoneo di topi. La somministrazione del preparato in topi, trattati con polline di Ambrosia, riduceva l'accumulo degli eosinofili peritoneali. Sembra che il lisato possa ridurre l'aumento degli eosinofili forse riducendo la iper-espressione della risposta Th2. Ulteriori indagini potranno meglio chiarire il meccanismo molecolare del lisato FK-23 nel contrastare l'eosinofilia e interpretare gli eventuali rapporti tra batteri lattici e immunoregolazione antiallergica.

### LANA DI COTONE NEGLI ALBERI DI PINO COTTON WOOL IN PINE TREES

G. ROLLA\* - F. NEBIOLO\* - G. GUIDA\*  
P. MARSICO\* - G. RIVA° - S. ZANOTTA°

\* Allergy and Clinical Immunology, University of Torino  
Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino  
° Lofarma S.p.A., Milano

LANCET 2003; 361:44

Viene riferito un caso particolare di allergia alla processionaria.

Il paziente in questione si era presentato al ricovero con difficoltà respiratorie, gonfiore al viso, alterazioni pressorie e di ossigenazione.

Inoltre egli aveva un eritema diffuso e angioedema che coinvolgevano le labbra e le palpebre.

Dopo i trattamenti appropriati (iniezioni di adrenalina, nebulizzazione di salbutamolo, cortisonici endovenosi), la sintomatologia migliorava fino alla scomparsa definitiva. Nell'anamnesi non erano presenti né punture di insetti né l'assunzione di particolari farmaci. L'unica osservazione, eventualmente pertinente, derivava dal fatto che egli si era addentrato in una pineta per raccogliere rami per decorazioni natalizie, ed aveva pure osservato che i rami che aveva raccolto sembravano come avvolti da una lana di cotone. Tale lana di cotone era costituita dai nidi del bruco processionaria. Con l'impiego delle tecniche RAST e SDS-PAGE è stato possibile evidenziare nel siero del paziente IgE specifiche verso l'estratto di processionaria. La processionaria può provocare orticaria da contatto, in individui sensibilizzati, anche anafilassi. In Europa la processionaria dei pini è una delle cause più comuni di tali reazioni. I peli della processionaria contengono una proteina, la thaumatopeina, che può causare la degranolazione dei mastociti ed essere responsabile quindi dell'orticaria. Sono state infatti evidenziate IgE dirette contro i peli di processionaria in individui che erano stati esposti, per motivi di lavoro. Gli antigeni della stessa possono essere evidenziati nell'aria delle pinete infestate soprattutto nel periodo gennaio-aprile. I medici, che possono trattare pazienti con reazioni allergiche dopo una esposizione a luoghi boschivi, dovrebbero tenere presente la possibilità della processionaria come *antigene potenziale*.

### IMMUNOTERAPIA SUBLINGUALE NEL CONTESTO DI UN PROGRAMMA DI PERFEZIONAMENTO DELLA PRATICA CLINICA IN AMBITO ALLERGOLOGICO

SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY IN THE CONTEST  
OF A CLINICAL PRACTICE IMPROVEMENT PROGRAM  
IN THE ALLERGOLOGICAL SETTING: RESULTS OF  
A LONG TERM OBSERVATIONAL STUDY

M. MAROGNA<sup>1</sup> - A. MASSOLO<sup>2</sup>

1) Rehabilitative Pneumology Unit, Cuasso al Monte P.O.  
Fondazione Macchi Hospital - Varese  
2) Section of Behavioural Ecology, Ethology and Wildlife Management,  
Dept. Environmental Sciences, Siena University

EUR ANN ALLERGY AND CLIN IMMUNOL 2003; 35: 133-140

Scopo della indagine è stato quello di controllare l'efficacia e la sicurezza della immunoterapia sublinguale (SLIT) nell'ambito di un programma di perfezionamento della pratica clinica in allergologia.

Lo studio è stato condotto tra il 1992 ed il 2001. Il programma consisteva di quattro parti e precisamente:

- impostazione di un albero decisionale
- standardizzazione dei principali aspetti diagnostici e terapeutici
- raccolta dei dati
- definizione e valutazione dei principali *endpoints* clinici.

Sono stati usati i seguenti vaccini della ditta Lofarma: Lais, allergene chimicamente modificato (allergoide) da usarsi per via oromucosale, Allerkin (immunoterapia specifica intranasale in polvere), vaccino antiallergico iniettabile per via sottocutanea. Sono stati selezionati 1.508 pazienti con allergie respiratorie da acari o pollini, che sono stati suddivisi in tre gruppi, assegnando per ogni gruppo un particolare tipo di trattamento: sublinguale (SLIT), nasale (INIT), sottocutaneo (SIT). Ogni gruppo era affiancato da un gruppo di controllo trattato per via farmacologica.

I risultati ottenuti nel gruppo di trattamento con il Lais, in 206 pazienti, 106 dei quali trattati per almeno 36 mesi, confrontati con quelli del gruppo di controllo, dimostrano sia l'efficacia della *terapia oromucosale* sia la sua buona tollerabilità e il mantenimento dell'effetto protettivo verso l'asma, non solo, ma anche verso nuove potenziali sensibilizzazioni allergiche.

## IMMUNOTERAPIA ORALE E SUBLINGUALE IN PAZIENTI PEDIATRICI

ORAL AND SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY IN PEDIATRIC PATIENTS

G. PASSALACQUA<sup>a</sup> - C.E. BAENA-CAGNANI<sup>b</sup>  
M. BERARDI<sup>a</sup> - G.W. CANONICA<sup>a</sup>

a) Allergy and Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine  
University of Genoa

b) Division of Immunology and Respiratory Medicine, Department of Paediatrics  
Infantile Hospital, Cordoba, Argentina

CURR OPIN ALLERGY CLIN IMMUNOL 2003; 3:139-146

La *immunoterapia sublinguale* sta divenendo il trattamento di routine per l'allergia respiratoria in molti Paesi e la sua efficacia è stata confermata da molte sperimentazioni internazionali.

Molti studi controllati hanno dimostrato l'efficacia dell'*immunoterapia sublinguale* in bambini con asma e rinite allergici e il controllo *postmarketing* ha confermato la sua sicurezza. Inoltre, recentemente, sono stati pubblicati nuovi dati sull'efficacia protratta di questo trattamento e sull'assenza di effetti immunologici locali.

Attualmente quindi esistono dati attendibili sulla sua efficacia e sicurezza. Per quanto si riferisce all'efficacia, la SLIT (immunoterapia sublinguale) è stata esaminata in una sperimentazione controllata in doppio cieco verso placebo nel

1986 e a tutt'oggi sono già disponibili ben 22 lavori che dimostrano il veloce diffondersi dell'interesse per questa via di somministrazione.

Diciannove dei 22 lavori hanno confermato l'efficacia clinica della SLIT nella rinite, indotta da allergeni comuni (graminacee, acari, betulla, Parietaria) ed alcuni studi hanno dimostrato l'effetto significativo sull'asma.

La SLIT è stata studiata nei pazienti pediatrici in sette indagini: quattro con acari, tre con Parietaria, olivo e graminacee. Tutte le indagini, salvo una, hanno riportato un effetto significativo della SLIT nel ridurre la sintomatologia morbosa ed il consumo di farmaci.

Inoltre in alcune indagini è stato riportato anche un effetto evidente sulla reattività cutanea o sui test di provocazione specifici. In una indagine condotta nei bambini asmatici trattati per due anni con estratto di acari la diminuzione dei sintomi e del consumo di farmaci raggiungeva il 60%.

Per quanto si riferisce al *meccanismo di azione* la SLIT è stata per lo più studiata dal punto di vista clinico, tuttavia sono stati pubblicati alcuni *dati sperimentali* interessanti. Innanzitutto la SLIT ha dimostrato di essere capace di ridurre l'attività proliferativa dei linfociti-T. Inoltre è stato evidenziato un effetto modulante significativo sulla infiammazione allergica nel naso e nelle congiuntive.

È stato osservato un effetto specifico a livello delle immunoglobuline, come pure la diminuzione della reattività alla metacolina.

Recenti indagini hanno dimostrato una associazione tra l'allergia respiratoria, particolarmente l'asma, e il tipo di prodotti microbici che caratterizzano il tratto gastrointestinale. Una ridotta colonizzazione del tratto gastrointestinale con batteri Gram-negativi, come ceppi di lattobacillo, in bambini e una pregressa infezione da epatite A, sono state associate con la ridotta prevalenza di asma, suggerendo quindi che le infezioni del tratto gastrointestinale ed il tipo della microflora potrebbero sostenere un ruolo nella maturazione del sistema immune e influenzare quindi la regolazione della risposta respiratoria immune.

Recentemente è stata studiata la farmacocinetica delle vie locali usando allergeni purificati e radiomarcati. È stato osservato che non esisteva un diretto assorbimento in circolo attraverso le mucose: la radioattività plasmatica aumentava soltanto dopo deglutizione dell'allergene, inoltre l'allergene era trattenuto a livello delle mucose sia del naso che della bocca. L'assorbimento gastrointestinale era notevole ma non vi erano tracce dell'allergene nativo nel torrente ematico, evidenziabile solo con l'allergoide monomero, evidentemente più resistente alla digestione enzimatica.

È stato eseguito uno studio parallelo su sessanta bambini sofferenti di asma o rinite allergica dovuta ad acari. Trentacinque hanno avuto il trattamento di 4-5 anni con la SLIT. Nel gruppo trattato con la SLIT si notava una notevole differenza rispetto ai valori di base relativi alla presenza dell'asma, all'impiego di farmaci antiasmatici, anche cinque anni dopo l'interruzione, mentre non vi era alcuna differenza nel gruppo di controllo.

## EPIDEMIOLOGIA DELLA DERMATITE ATOPICA IN SCOLARI ITALIANI

THE EPIDEMIOLOGY OF ATOPIC DERMATITIS  
IN ITALIAN SCHOOLCHILDREN

G. GIROLOMONI<sup>1</sup> - D. ABENI<sup>1</sup> - C. MASINI<sup>1</sup> - F. SERA<sup>1</sup>  
F. AYALA<sup>2</sup> - A. BELLONI-FORTINA<sup>3</sup> - E. BONIFAZI<sup>4</sup> - P. FABBRI<sup>5</sup>  
C. GELMETTI<sup>6</sup> - G. MONFRECOLA<sup>2</sup> - A. PESERICO<sup>3</sup>  
S. SEIDENARI<sup>7</sup> - A. GIANNETTI<sup>7</sup>

1) Istituto Dermatologico dell'Immacolata, IRCCS, Roma

2) Department of Dermatology, University of Napoli

3) University of Padova

4) University of Bari

5) University of Firenze

6) University of Milano

7) University of Modena and Reggio Emilia

ALLERGY 2003;58:420-425

La dermatite atopica è una malattia cronica recidivante che si manifesta prevalentemente nell'infanzia.

È una condizione particolarmente grave, sia per i pazienti che per le famiglie, richiede inoltre un notevole contributo da parte della Sanità Pubblica, includendo le spese familiari dirette, le spese per le cure mediche, la perdita di produttività.

Sono stati condotti molti studi in nazioni industrializzate, principalmente nel Regno Unito e nell'Europa del Nord. Tuttavia soltanto pochi studi si sono interessati di questo problema nei paesi con clima temperato, come quelli dell'area mediterranea. L'indagine attuale è stata intrapresa per valutare la prevalenza della dermatite atopica in una popolazione di scolari italiani, controllati da dermatologi specializzati, e usando questionari standardizzati per ottenere informazioni sulle malattie associate, sulle caratteristiche della famiglia e su altri fattori ambientali. La specificità e la sensibilità della diagnosi sono state valutate in questa popolazione in base ai criteri dell'Union Kingdom Working Party.

La popolazione studiata consisteva di bambini di circa nove anni di età, provenienti da diverse città italiane. I dati sono stati rilevati con questionari distribuiti a scuola e nel giorno dell'esame da parte dei dermatologi specializzati. I criteri di diagnosi della dermatite sono stati quelli standardizzati prima dell'inizio dell'indagine e consistevano nella rilevazione di dermatite pruriginosa, caratterizzata da eritema, papule, vescicole, escoriazioni e lichenificazione nei siti caratteristici. Il questionario conteneva dati relativi alla salute del bambino e dei parenti come pure una anamnesi familiare e personale di malattie atopiche, infezioni pregresse, vaccinazioni.

Inoltre venivano richiesti dati ambientali, come il fumo dei parenti, il tipo di casa, le malattie e i farmaci somministrati ai bambini, visite specialistiche, giorni perduti per la scuola.

Dei 1.369 bambini esaminati 88 presentavano una diagnosi di dermatite atopica con una prevalenza del 5,8%. Uno dei fattori più importanti associati era la *presenza di dermatite atopica in almeno uno dei genitori*.

Non è stata messa in evidenza una associazione della dermatite atopica con una eventuale esposizione al fumo durante la gravidanza, così come con il peso alla nascita, con l'età della

madre al momento della nascita e con l'allattamento al seno. Inoltre le caratteristiche della casa e della scuola non sembravano presentare nessuna correlazione con la prevalenza della dermatite atopica. Episodi di infezioni del tratto respiratorio inferiore erano associati con l'asma e in grado inferiore con la dermatite atopica e con la rinite.

Dai dati ottenuti gli autori concludono osservando che la prevalenza della dermatite atopica diagnosticata da specialisti negli scolari italiani è paragonabile a quella riportata in altri Paesi. Una anamnesi di *atopia familiare* era l'unico fattore associato importante, mentre rimangono ancora da chiarire le complesse interazioni dei fattori ambientali con la malattia in questione.

## IL-9 E ASMA

IL-9 AND ASTHMA

H.P. HAUBER - M.K. TULIC - Q. HAMID

Meakins-Christie Laboratories, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

ACI INTERNATIONAL 2003; 15: 119-125

L'asma bronchiale è una malattia infiammatoria complessa delle vie aeree. I sintomi principali includono un grado variabile di ostruzione delle vie aeree e di iperresponsività delle stesse. Tale iperresponsività è caratterizzata da una risposta esagerata verso stimoli irritativi che provocavano l'ostruzione delle vie aeree negli asmatici. Inoltre gli asmatici soffrono di iperproduzione di muco che contribuisce alla ostruzione delle vie aeree. Nell'asma le vie aeree sono infiltrate da cellule infiammatorie attivate, in particolare da eosinofili, linfociti-T e mastociti.

Nel luogo della infiammazione queste cellule liberano citochine che hanno dimostrato di sostenere un ruolo centrale nella regolazione della risposta infiammatoria. Biopsie bronchiali di pazienti asmatici hanno evidenziato un aumento della espressione delle interleuchine: IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 in paragone a biopsie di controllo.

Recentemente è stato suggerito che la IL-9 sia responsabile dell'aumento della iperresponsività delle vie aeree e della iperproduzione di muco negli asmatici.

Fonti di IL-9. Per quanto la IL-9 sia prodotta da vari tipi di cellule, che includono i linfociti-T, i mastociti, gli eosinofili e i neutrofili, la maggior fonte di IL-9 deriva dai linfociti-T CD4+.

Effetti della IL-9. Inizialmente la IL-9 era stata descritta nel topo come un potente fattore di crescita dei linfociti-T e dei mastociti. La IL-9 è quindi una citochina Th2 che ha un effetto pleiotropico su vari tipi di cellule. Aumenta la sopravvivenza dei mastociti e stimola la produzione di citochine proinfiammatorie. Questa interleuchina stimola la produzione di proteasi dei mastociti cellulari e l'espressione del recettore ad alta affinità per le IgE FcεRIα.

Essa induce la produzione e liberazione della IL-8 da neutrofili umani di soggetti asmatici. Questi dati confermano l'attività pleiotropica dell'interleuchina su vari tipi di cellule che sostengono un ruolo importante nella patogenesi dell'asma.

La iperresponsività delle vie aeree è uno dei sintomi caratteristici dell'asma bronchiale. L'importanza della IL-9 nella fisiopatologia dell'asma era stata evidenziata in modelli animali di infiammazione delle vie aeree. Alcuni autori hanno dimostrato una stretta associazione tra il gene IL-9 e la iperresponsività bronchiale.

Altri Autori hanno studiato il contributo della IL-9 alla patogenesi dell'asma e si è visto che la IL-9 è significativamente espressa nelle vie aeree degli asmatici.

Anche la iperproduzione di muco è stata frequentemente osservata negli asmatici e parecchie indagini hanno dimostrato una sua correlazione con la IL-9.

Con l'impiego di anticorpi neutralizzanti di recettori solubili è stato dimostrato il coinvolgimento della IL-4, IL-5 e IL-13 nelle risposte asmatiche. Viene ad essere offerta così la possibilità di inibire la infiammazione asmatica senza effetti collaterali come si possono osservare invece con l'impiego dei corticoidi. Tuttavia l'inibizione di queste citochine non diminuisce soltanto l'infiammazione asmatiforme ma anche funzioni importanti di queste citochine sono abolite, influenzando così il normale sistema di difesa dell'ospite.

Due studi sperimentali recenti hanno dimostrato che la IL-9 non è soltanto un mediatore importante dell'asma ma che l'impiego di anticorpi neutralizzanti la IL-9 non influenza l'espressione della IL-4, IL-5, IL-13.

Le considerazioni riportate permettono quindi di ipotizzare un interessante ruolo per la IL-9 nel bloccare le risposte asmatiche senza compromettere le normali risposte immunoregolatrici.

paesi occidentali, che interessa in genere un soggetto su circa 150/200. L'età media di evidenziazione è in diminuzione e anche bambini di 2-3 anni possono essere coinvolti. Anche piccoli quantitativi di arachidi possono causare reazioni e l'inizio della sintomatologia è immediato; tuttavia in bambini con dermatite atopica si possono osservare anche reazioni ritardate verso le arachidi.

Il Patch test (APT) per l'atopia alimentare è stato considerato un test utile per la diagnosi di allergia alimentare. Fino ad oggi però l'allergia alle arachidi non è stata studiata mediante questa tecnica. Gli Autori hanno impiegato, in una casistica di 136 pazienti con dermatite atopica, i test APT e i Prick test cutanei con arachidi.

Il 9% dei pazienti con dermatite atopica reagiva al *challenge* con arachidi. Sono state osservate risposte positive all'APT nel 19% dei pazienti mentre nel 12% sono state riscontrate risposte positive al Prick test. Le risposte APT risultavano più frequentemente positive in soggetti con risposte eczematose dopo *challenge*, in paragone a quelle con reazioni orticarioidi. I Prick test cutanei erano più elevati nei pazienti di età superiore ai 12 anni mentre la positività per ATP era più frequente in bambini sotto i 6 anni. La sensibilità all'APT ha dimostrato di essere significativamente più elevata, rispetto a quella con i Prick test cutanei, in particolare in bambini di età inferiore ai 12 anni. Invece la specificità ai Prick test e il valore predittivo erano significativamente più elevati, rispetto a quelli con ATP, nel gruppo di età di soggetti al di sotto di 6 anni.

I dati raccolti dagli Autori suggeriscono che l'ATP con arachidi possa rappresentare un'utile integrazione alle modalità standard per la diagnosi di allergia alle arachidi in pazienti con dermatite atopica.

## L'ASSOCIAZIONE DI PRICK TEST CUTANEI E DI PATCH TEST (APTs) FACILITA LA IDENTIFICAZIONE DI PAZIENTI ALLERGICI ALLE ARACHIDI CON DERMATITE ATOPICA

COMBINED SKIN PRICK AND PATCH TESTING ENHANCES IDENTIFICATION OF PEANUT-ALLERGIC PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

S. SEIDENARI - F. GIUSTI - L. BERTONI - L. MANTOVANI

Department of Dermatology, University of Modena and Reggio Emilia, Modena

ALLERGY 2003; 58:495-499

La dermatite atopica è una malattia recidivante della pelle che spesso è associata ad allergie alimentari, specialmente negli adolescenti e bambini. In linea di massima, i cibi che sono meno tollerati sono costituiti da latte di mucca, uova, soia, però anche altri cibi hanno dimostrato di peggiorare la dermatite. L'allergia alle arachidi rappresenta un problema in aumento nei

## L'ANGOLO DELL'IMMUNOLOGO

a cura di GIANNI MISTRELLO

Reparto Ricerche - Lofarma S.p.A. - Milano

### REGULATORY T CELLS (Treg)

Prima di addentrarmi a descrivere le particolarità di questa popolazione cellulare, ritengo utile richiamare alla memoria alcuni concetti e sigle, scusandomi con gli eventuali lettori che potranno trovare tali richiami un po' elementari. La risposta immunologica (immunità) che si instaura come reazione all'invasione di un agente estraneo prevede la successione di due fasi, la prima cosiddetta di riconoscimento della sostanza estranea, seguita da una seconda finalizzata alla eliminazione della stessa. In linea generale esistono due tipi di immunità: innata (o naturale) e acquisita. La prima entra in azione con notevole rapidità ed agisce soprattutto per contenere la "invasione", non avendo la capacità di distruggere l'invasore mentre la seconda, più tardiva ma sicuramente più specifica ed efficace, è in grado di eliminare completamente il suddetto invasore, conservando inoltre una condizione di protezione duratura (memoria immunologica). Le cellule responsabili della risposta immunologica (cellule immunocompetenti) originano tutte dal midollo da cui migrano per maturare e quindi diffondersi in tutto il corpo. Alcune di esse sono localizzate nei tessuti dove sono pronte a rispondere ad un trauma locale e fungono da campanello d'allarme; altre circolano nei liquidi corporei per essere reclutate più rapidamente verso il sito d'invasione ed espletare così le funzioni di difesa. Esistono due tipi principali di cellule immunocompetenti, ciascuno dotato di proprie peculiari funzioni: i linfociti B e i linfociti T. Entrambi esprimono sulla superficie della loro membrana molecole specifiche (o marcatori) che possono essere utilizzate per distinguere le diverse sottopopolazioni cellulari. Molte di queste molecole sono conosciute e possono essere identificate mediante l'impiego

**Figura 1: Induzione nel topo di malattie autoimmuni mediante trasferimento di cellule CD4+, CD25+**



di anticorpi monoclonali specifici.

Per distinguere le varie molecole è stata adottata una nomenclatura internazionale (chiamata sistema CD o "cluster of differentiation"), attribuendo poi un numero progressivo CD1, CD2... per definire il marcatore cellulare. Nel caso dei linfociti T si è dimostrata l'esistenza di un altro marcatore di differenziazione, il recettore per l'antigene (TCR) che può essere di due tipi: TCR-1 (espresso dalla quasi totalità dei linfociti T) e TCR-2 (espresso solo da circa il 15% di questa popolazione cellulare). I linfociti che esprimono il marcatore TCR-2 possono essere suddivisi in due sottopopolazioni: una che esprime il marcatore CD4 (CD4+) ed è associata alle fasi di induzione o soppressione (Th, T<sub>s</sub>) della risposta immunitaria e l'altra CD8 (CD8+), implicata nella espressione della attività citotossica (T<sub>c</sub>). Nell'ambito dei linfociti Th (T helper) si distinguono due ulteriori sottopopolazioni, i linfociti Th1 caratterizzati dalla capacità di produrre interferon gamma ed implicati nella induzione di reazioni infiammatorie che possono culminare in un danno tessutale, ed i linfociti Th2 in grado di produrre diverse citochine (IL-4, IL-5 e IL-13) e di giocare un ruolo importante nello sviluppo delle malattie allergiche.

Recentemente è stata evidenziata e caratterizzata una nuova popolazione di cellule CD4+, dotate di una particolare attività regolatorio-modulatrice del sistema immunitario, in grado di controllare e prevenire l'insorgenza di risposte immunitarie aberranti. Tali cellule, note come linfociti T CD4+ regolatori (Treg) sono caratterizzate dall'espressione di un altro marker, CD25+ (IL-2 receptor alfa chain). La odierna concezione dei linfociti Treg si è sviluppata in seguito all'osservazione di Sakaguchi e coll., i quali, mentre cercavano di identificare le molecole di superficie che da una parte si correlavano positivamente con l'espressione della molecola CD5 e dall'altra, negativamente, con quella CD45RB, incapparono in un marker nuovo, appunto la molecola CD25 (il recettore dell'interleuchina 2, IL-2). Essi in particolare osservarono che il trasferimento in topi nudi (cioè senza timo) di linfociti T depletati della popolazione CD4+CD25+, determinava nei riceventi l'insorgere di una serie di patologie a carattere autoimmune (*figura 1*). Questa osservazione collimava perfettamente con quelle di altri studi realizzati diversi anni prima secondo cui la timectomia, effettuata nel topo tre giorni dopo la sua nascita, determinava nello stesso sviluppo di fenomeni organo-specifici a carattere autoimmune. L'insorgenza di tali fenomeni poteva essere prevenuta iniettando un certo numero di linfociti T CD4+CD25+. L'insieme di queste osservazioni ha determinato la convinzione che queste cellule rappresentino un sistema naturale attivo di tolleranza immunologica verso i "self constituents", in grado quindi di sopprimere specificatamente lo sviluppo di cloni cellulari auto-reattivi, la cui attivazione, in assenza di un efficace sistema di controllo, potrebbe portare allo sviluppo di malattie autoimmuni. Le caratteristiche di questa popolazione sono riassunte nella *tabella 1*. I linfociti Treg si originano dal timo e l'effetto regolatorio da loro esercitato non è antigene specifico pur richiedendo una precedente attivazione del recettore TCR. Un'ulteriore caratteristica di questa popolazione è che tale effetto regolatorio si esercita, almeno in vitro, attraverso un contatto diretto cellula a cellula e non mediante il rilascio di citochine quali IL-10 e TGF- $\beta$ . L'aggiunta delle suddette citochine non è infatti sufficiente a determinare l'inibizione della attivazione della popolazione cellulare CD4+, CD25+. Negli ultimi anni si è assistito ad una crescita esplosiva delle conoscenze su questa particolare popolazione cellulare e sui diversi meccanismi attraverso i quali l'effetto regolatorio si può esprimere. In particolare è stato osservato che ripetuti stimoli antigenici

**Tabella 1: Caratteristiche dei linfociti T regolatori (Treg)**

- Si originano nel timo
- Sono cellule anergiche, cioè non proliferano
- Non producono IL-2 quando sottoposte a stimoli con attivatori policlonali
- Devono essere attivate (tramite il recettore TCR) per esprimere il loro effetto regolatorio
- L'effetto regolatorio richiede un contatto diretto cellula-cellula ed è indipendente (almeno in vitro) dal rilascio di citochine (IL-10, TGF- $\beta$ )

in vitro di linfociti CD4+ in presenza di IL-10 inducono l'attivazione di una popolazione cellulare con proprietà regolatorie in grado di provocare una anergia antigene-specifica delle cellule bersaglio (in genere linfociti T CD4+, CD25- o linfociti T CD8+).

A differenza dei linfociti Treg descritti precedentemente, questi linfociti CD4+, CD25+ detti Tr1, presentano un indice proliferativo basso, non secernono IL-2 o IL-4 e sono in grado di esprimere un effetto soppressivo specifico non mediante il contatto cellula-cellula, ma bensì attraverso il rilascio di particolari citochine, quali IL-10 e TGF- $\beta$ .

Interessante è il fatto che linfociti con queste caratteristiche sono presenti anche nella mucosa intestinale. Visto che le cellule immunocompetenti presenti in questo distretto si trovano esposte ad una ampia gamma di antigeni esogeni derivanti dagli alimenti, si è ipotizzato che l'esistenza di un meccanismo del genere potrebbe consentire l'induzione di un fenomeno di tolleranza immunologica verso sostanze esogene innocue (antigeni proteici veicolati dagli alimenti) o utili all'organismo (per es. la popolazione batterica abitualmente presente nella flora intestinale), lasciando invece inalterata la risposta nei confronti di antigeni potenzialmente infettivi.

E' possibile pensare che esistano almeno due tipi di linfociti Treg che si differenziano per specificità e meccanismi effettori. Un primo tipo di Treg si svilupperebbe nel timo durante il fisiologico processo di maturazione dello stesso, e costituirebbe la popolazione endogena (naturale) di linfociti Treg in grado anche di sopravvivere per un lungo periodo di tempo nella circolazione periferica. Il secondo tipo di linfociti Treg (Tr1) si svilupperebbe in seguito ad una attivazione dei linfociti Treg maturi in particolari condizioni di esposizione antigenica (stimolo sub-ottimale).

L'insieme delle osservazioni ricordate sopra, aggiunte ad altre evidenze più recenti, induce a pensare che il ruolo delle cellule CD4+, CD25+ possa andare oltre quello della soppressione dei cloni cellulari autoreattivi ma che l'attività regolatoria rappresenti più in generale un meccanismo di controllo di qualità delle risposte immuni. Dati recenti suggeriscono che le cellule Treg possano esercitare un ruolo anche nel controllo delle reazioni allergiche. Cottrez e coll. hanno dimostrato, in un modello sperimentale murino, che le cellule regolatorie possono modificare la risposta IgE mediata nel topo. Usando cloni di cellule Tr1 specifiche verso l'ovalbumina opportunamente sviluppate in vitro mediante ripetuti stimoli con l'antigene e in grado di produrre IL-10 in risposta al challenge specifico, questo gruppo è riuscito a "down-regolare" la risposta IgE specifica indotta nell'animale mediante immunizzazione con ovalbumina in presenza di allume (al contrario cloni di tipo Th1 ovalbumino-specifici non erano in grado di esprimere alcun effetto inibitorio). L'effetto inibitorio dei cloni Tr1 era a sua volta bloccato dall'aggiunta di anticorpi monoclonali anti-IL-10, suggerendo che tale citochina potrebbe essere implicata nell'espressione della attività regolatrice. L'importanza della IL-10 nell'espressione dell'effetto soppressivo la si può ricavare da altre osservazioni. E' per es. noto che in soggetti non allergici esposti ripetutamente a stimoli con veleno d'imenotteri, la risposta T specifica in vitro è praticamente "undetectable", a meno che non siano aggiunti alla coltura anticorpi anti-IL-10. D'altro canto Akdis e Blaser hanno avanzato l'ipotesi che il successo dell'immunoterapia in soggetti allergici al veleno d'imenotteri, può essere correlato al livello di IL-10 inducibile nelle colture di linfociti, dal momento che tale livello risulta significativamente più elevato nei pazienti in fase di trattamento rispetto a quello riscontrato negli stessi pazienti prima dell'immunoterapia.

Tale dato confermerebbe una precedente osservazione di Groux e coll. i quali hanno dimostrato che l'IL-10 è in grado di indurre, almeno in vitro, uno stato di anergia a livello di linfociti T. Interessante il fatto che l'aggiunta di IL-10 alle colture di linfociti B isolate dal sangue periferico di soggetti allergici alla fosfolipasi (una delle componenti più importanti del veleno d'imenotteri) inibisce la produzione di IgE specifiche, senza al contrario interferire con la produzione di IgG4 specifiche, confermando precedenti osservazioni secondo cui l'IL-10 agirebbe preferenzialmente sulle cellule produttrici di IgE. Altre evidenze suggeriscono che lo sviluppo di reazioni infiammatorie croniche delle vie respiratorie osservabili nei pazienti asmatici può essere attribuibile ad una diminuita produzione di IL-10. Un supporto sperimentale a questa ipotesi deriva da alcuni studi in cui si è rilevata nei lavaggi broncoalveolari (BAL) dei pazienti asmatici una produzione spontanea di IL-10, significativamente inferiore a quella di soggetti volontari sani e questa diminuzione è correlata ad una diminuita espressione del trascritto per l'IL-10. In aggiunta l'IL-10 sarebbe in grado di modulare, diminuendolo, l'accumulo di eosinofili a livello del

BAL attraverso un meccanismo diverso da quello mediato dall'interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) e quindi "Th1-independent". Tutto questo sta alimentando una controversia tra ricercatori che si rifanno a due differenti correnti di pensiero: la mancata risposta IgE specifica dei soggetti non allergici in seguito all'esposizione con allergeni è dovuta ad una preesistente risposta Th1 o è piuttosto il risultato di una induzione di tolleranza? Se fosse vera la prima ipotesi un approccio terapeutico basato sulla "Th2 immune deviation" (shift da Th2 a Th1 della risposta immunologica) dovrebbe genericamente accompagnarsi ad un beneficio clinico. Diversi studi sperimentali in animali da laboratorio hanno in effetti dimostrato che un aumento in vivo del pattern di citochine Th1 (IFN- $\gamma$ , IL-12) ottenuto attraverso l'impiego di vari mezzi è in grado di inibire la produzione di IgE specifiche. D'altro canto la produzione di IFN- $\gamma$  da parte di cellule Th1 come anche la somministrazione nasale di IL-12 in presenza di allergene può anche promuovere un aumento della infiammazione delle vie aeree nonchè essere responsabile di danni polmonari come osservato in alcuni modelli murini di asma, pur essendo la iperreattività bronchiale mediata solo da citochine di tipo Th2.

Alla luce di queste considerazioni, sebbene il ruolo centrale delle citochine Th2 rimanga evidente, è però possibile che le risposte Th1 e Th2 non siano necessariamente mutualmente esclusive o antagoniste nel contesto delle risposte infiammatorie all'esposizione con l'allergene. Anzi un gruppo di ricercatori olandesi (Yazdanbakhsh e coll.) sta mettendo in dubbio l'utilità di un approccio terapeutico delle allergie basato sulla stimolazione delle cellule Th1 allergene specifiche. Per supportare la loro ipotesi essi hanno concentrato la loro attenzione sul parallelo infezioni elmintiche-malattie allergiche. Come noto la risposta immunologica ad una infezione elmintica mostra un quadro assai simile a quello osservabile in una reazione allergica. Entrambe sono caratterizzate da un aumento delle risposte di tipo Th2 con produzione di alti livelli di IL-4, IL-5 e IL-13, accompagnate da eosinofilia e massiccia produzione di IgE. Paradossalmente la distribuzione geografica della parassitologia elmintica e delle malattie allergiche è complementare piuttosto che coincidente. Partendo da questa osservazione essi si sono chiesti se in qualche modo la reazione Th2 ai parassiti poteva proteggere l'ospite dallo sviluppo di una manifestazione allergica. Studiando popolazioni del Sud-America e dell'Africa affette da parassitosi elmintica essi hanno osservato che tali popolazioni presentavano una incidenza molto bassa di malattie allergiche. La cosa sorprendente è che, a fronte di un elevato livello di IgE specifiche verso gli acari, la loro reattività cutanea risultava significativamente più bassa di quella riscontrata in soggetti non colpiti dall'infezione. Tale reattività aumentava considerevolmente quando gli stessi soggetti erano sottoposti al trattamento con farmaci anti-elmintici. Questi dati sembrano favorevoli all'ipotesi che l'infezione elmintica possa sopprimere attivamente la reattività allergica. Quali sarebbero i meccanismi attraverso cui si esprime questa soppressione? Studi in vitro su cellule T di pazienti affetti da parassitosi hanno dimostrato un basso indice proliferativo delle suddette quando stimolate con antigeni specifici e questo fenomeno sembra legato alla produzione di IL-10 e TGF- $\beta$  perchè l'aggiunta di anticorpi monoclonali anti IL-10 e anti TGF- $\beta$  riporta alla normalità la risposta proliferativa. Questi dati, secondo i ricercatori olandesi, indicano che gli individui affetti da parassitosi svilupperebbero imponenti risposte anti-infiammatorie, molto probabilmente escogitate dall'ospite per ridurre il rischio di danno tessutale che potrebbe derivare dal continuo challenge del sistema immunitario indotto dal rilascio di antigeni da parte delle larve metabolicamente attive. Tale reazione infiammatoria sarebbe il risultato di una attivazione di cellule T regolatorie (del tipo Tr1) le quali bloccherebbero, nei soggetti affetti da parassitosi, lo sviluppo della sintomatologia allergica (produzione di IgE specifiche) grazie alla produzione di IL-10 e TGF- $\beta$ . Se l'ipotesi avanzata dai ricercatori olandesi trovasse conferma, si aprirebbero nuovi orizzonti per quanto riguarda l'approccio terapeutico delle malattie allergiche. Rimangono da stabilire (e non è poco) le modalità attraverso cui stimolare le risposte con potenzialità al contempo anti-infiammatorie e anti-allergiche. Al momento nessun prodotto noto sembra dotato di questa capacità.

## Lecture consigliate

- 1 - Akdis CA, Blaser K - IL-10 induced anergy in peripheral T cell and reactivation by microenvironmental cytokines: Two key steps in specific immunotherapy. *FASEB J* 1999;13:603.
- 2 - Cottrez F, Hurst SD, Coffman RL, Groux H - T regulatory cells 1 inhibit a Th2-specific response in vivo. *J Immunol* 2000;165:4848-4853.
- 3 - Curotto de Lafaille MA, Lafaille JJ - CD4+ regulatory T cells in autoimmunity and allergy. *Current Opinion in Immunology* 2002; 14:771-778.
- 4 - Groux H, Powrie F - Regulatory T cells and inflammatory bowel disease. *Immunol Today* 1999; 20:442-445.
- 5 - Lewis DB - Allergy immunotherapy and inhibition of Th2 immune responses: a sufficient strategy? *Current Opinion in Immunology* 2002; 14:644-651.
- 6 - McHugh RS, Stevach EM - The role of suppressor T cells in regulation of immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110:693-702.
- 7 - Sakaguchi S, Sakaguchi N., Asano M, Itoh M. Toda M - Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 1995; 155:1151-1164.
- 8 - Yazdanbakhsh M, Van Den Biggelaar A, Maizels RM - Th2 responses without atopy: immunoregulation in chronic helminth infections and reduced allergic disease. *Trends in Immunology* 2001; 22:372-377.
- 9 - Yssel H, Lécart S, Pène J - Regulatory T cells and allergic asthma. *Microbes and Infections* 2001; 3:899-904.

# GUIDA PER LA VACCINAZIONE ANTIALLERGICA con allergoide sublinguale in compresse o gocce

MARCO BRUNO - PAOLO FALAGIANI

a nome del Gruppo di Studio sulla Vaccinazione Antiallergica con Allergoide Sublinguale\*

## 1. INTRODUZIONE

### 1.1 Principi generali dell'immunoterapia specifica

L'immunoterapia specifica (ITS) è la pratica di somministrare quantità gradualmente crescenti di allergene ai soggetti allergici allo scopo di migliorare i sintomi associati alla successiva esposizione all'allergene causale. Numerosi documenti ufficiali (1-8), tra cui la *Position Paper* del WHO, hanno di recente confermato l'efficacia clinica dell'ITS con allergeni inalanti per trattare rino-congiuntivite e asma, nonché l'efficacia salva-vita dell'ITS con veleni di imenotteri nei pazienti con reazioni gravi da punture di api o vespe.

L'immunoterapia iniettiva si effettua con iniezioni sottocutanee di estratti allergenici, oggi preparati con un elevato grado di purificazione e standardizzazione, con uno schema posologico inizialmente a dosaggi progressivamente crescenti, seguito da uno schema di mantenimento consistente nella iniezione periodica del massimo dosaggio tollerato dal paziente. La possibilità di avere reazioni indesiderate locali o sistemiche limita l'uso della immunoterapia iniettiva agli specialisti in Allergologia (9).

I meccanismi d'azione dell'immunoterapia sono molteplici. Recenti studi hanno dimostrato una modificazione della risposta dei linfociti-T sia nella direzione di deviazione immune con incremento dei Th1 che di "T-cell anergy" con diminuzione dei Th2 (10). L'immunoterapia ha inoltre effetti favorevoli nel ridurre l'infiammazione conseguente alla reazione tra allergeni e cellule effettrici (mastociti), riducendo il reclutamento cellulare (eosinofili, neutrofilii, linfociti) e l'iper-espressione di molecole di adesione (ICAM-1) (10).

L'immunoterapia è in grado di diminuire la risposta proliferativa

all'allergene, sia a livello locale che sistemico, da parte dei linfociti CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup> (11, 12).

## 2. L'ITS SUBLINGUALE

Da alcuni anni alla immunoterapia iniettiva si è affiancata l'ITS somministrata per via intranasale o per via oromucosale, che consiste nella somministrazione degli estratti allergenici a livello delle mucosa nasale o sublinguale. L'immunoterapia non iniettiva è caratterizzata da una grande sicurezza di impiego, essendo le reazioni indesiderate rare e, quando presenti, limitate a lievi sintomi localizzati prevalentemente al sito di somministrazione.

L'ITS sublinguale è quella sulla quale oggi si concentra maggiormente l'interesse degli allergologi pratici e degli sperimentatori clinici. Essa consiste nella somministrazione oromucosale dell'allergene in forma solida (compresse oromucosali) o liquida (gocce). Studi di farmacocinetica con allergeni marcati hanno permesso di accertare che l'allergene, somministrato per via sublinguale, viene in parte captato dalla mucosa orale, dove permane a lungo (20 ore), ed in parte assorbito in circolo dopo la deglutizione (13).

Il razionale scientifico di questo tipo di immunoterapia si basa sulla evidenza che il sistema immunitario è particolarmente programmato per indurre tolleranza verso allergeni ingeriti. Infatti è stato dimostrato che l'ITS sublinguale induce una significativa diminuzione della risposta proliferativa agli allergeni da parte dei linfociti-T, che si accompagna ad una diminuzione dei sintomi in seguito all'esposizione all'allergene stesso (14). Inoltre l'immunoterapia sublinguale si è dimostrata efficace nel ridurre sia l'infiammazione acuta indotta dall'allergene che quella minima persistente, diminuendo il reclutamento a livello mucosale di eosinofili e neutrofilii e l'espressione di molecole di adesione ICAM-1 (15).

Per quanto riguarda l'efficacia clinica dell'ITS sublinguale, essa è stata dimostrata in numerosi studi in doppio cieco controllati contro placebo, con i seguenti allergeni:

- acari *Dermatophagoides* (15);
- polline di graminacee (16);
- polline di *Parietaria* (17);
- polline di betulla (18);
- polline di olivo (19).

\* Gruppo di Studio sulla Vaccinazione Antiallergica con Allergoide Sublinguale

- Fabio Agostinis, Bergamo
- Saverio Amoroso, Palermo
- Fulvio Benassi, Roma
- Enrico D'Agostino, Napoli
- Valerio Di Rienzo, Frosinone
- Mario Di Gioacchino, Chieti
- Vincenzo Feliziani, Lanciano (PE)
- Mauro Minelli, Campi Salentina (LE)
- Antonino Musarra, Villa S. Giovanni (RC)
- Domenico Schiavino, Roma
- Elisabetta Vallerani, Padova
- Susanna Voltolini, Genova

Il Gruppo di lavoro della WHO sulla rinite allergica (ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) ha recentemente assegnato, sulla base degli studi clinici, all'ITS sublinguale il più alto grado di efficacia "A" sulla base della "evidence-based medicine" (8).

Tale terapia è inoltre caratterizzata da una elevata sicurezza. Infatti né negli studi controllati né nella farmacovigilanza sono mai state riportate reazioni sistemiche. Gli unici effetti indesiderati osservati consistono in prurito locale orale e lievi sintomi gastrointestinali, quali nausea e dolori addominali. La sicurezza dell'ITS sublinguale è stata confermata da una recente meta-analisi sugli studi controllati effettuati con tale tecnica (20)

### 2.1 Gli allergoidi monomerici per ITS sublinguale

Un ulteriore progresso dell'ITS sublinguale si è ottenuto con la messa a punto di allergoidi monomerici (monoidi), consistenti in allergeni trattati chimicamente, tramite sostituzione di gruppi aminici con reazione di carbamilazione, in modo da ridurre la reattività con le IgE e mantenere immutata la capacità di indurre modificazioni immunologiche specifiche (21). Studi di farmacocinetica hanno dimostrato che il picco plasmatico osservato dopo somministrazione sublinguale di allergoidi monomerici è sensibilmente superiore a quello osservato con allergeni convenzionali, probabilmente grazie alla loro maggiore resistenza alla degradazione enzimatica nell'ambiente gastrointestinale (13). Un ulteriore progresso tecnologico è rappresentato dalla formulazione in compresse, avendo il vantaggio di facilitare l'assunzione del prodotto da parte del paziente, anche pediatrico (dai 3 anni in su).

Gli allergoidi monomerici sublinguali si sono rivelati efficaci sia negli adulti con rinite e/o rinocongiuntivite (15) e con asma da allergia agli acari (22), negli adulti con rinite e/o rinocongiuntivite (23) e con rinite e/o rinocongiuntivite e/o asma da graminacee (24) e da Parietaria (25), che nei bambini con asma e/o rinite e/o rinocongiuntivite da graminacee (26) e da acari (27). L'impiego degli allergoidi monomerici ha migliorato ulteriormente la tollerabilità della immunoterapia sublinguale, riducendo drasticamente le reazioni indesiderate. Infatti in un recente studio osservazionale su 198 pazienti sono state registrate 17 reazioni indesiderate su un totale di 32.803 dosi somministrate, tutte di lieve entità ed in alcuni casi di dubbia correlazione con l'assunzione del prodotto (edema delle labbra, disturbi gastrintestinali, rinite, congiuntivite, orticaria), mentre non è stata osservata alcuna reazione sistemica (28,29,30).

## 3. NOTE PRATICHE PER L'IMPIEGO CLINICO DELL'ALLERGOIDE SUBLINGUALE

### 3.1 Età di trattamento

L'età minima per l'inizio della vaccinazione anti-allergica con allergoide sublinguale è di 3-5 anni, a discrezione del pediatra curante.

### 3.2 Pazienti polisensibilizzati

#### a) Impiego di due vaccini separati

L'impiego di due vaccini separati è generalmente preferito:

- 1) quando il calendario pollinico non coincide per le due specie polliniche coinvolte;

- 2) qualora si desideri trattare sia per acari che per pollini;
- 3) per allergeni primari (importanti) e/o molto diversi tra loro (es: parietaria/alberi o parietaria/acari);
- 4) quando entrambi gli allergeni siano di rilevanza clinica.

Secondo alcuni allergologi la scelta di utilizzare due vaccini separati andrebbe attuata sempre e comunque. In caso di somministrazione di due vaccini separati, questa può essere effettuata indifferentemente, a discrezione del medico, tre volte la settimana, con duplice assunzione giornaliera (mattino e sera) o a giorni alterni (i giorni pari un allergene e i dispari l'altro).

#### b) Utilizzo di miscele

L'utilizzo di idonee miscele (attuabili con le gocce) è da preferirsi: 1) quando il calendario pollinico coincide per le due specie coinvolte; 2) nelle sensibilizzazioni a non più di tre allergeni; 3) quando sono coinvolti contemporaneamente allergeni primari e secondari o allergeni dello stesso gruppo; 4) quando ciascun singolo allergene provoca una sintomatologia modesta. Secondo alcuni allergologi le miscele dovrebbero essere utilizzate solo in casi veramente eccezionali. L'utilizzo di tali miscele sarebbe comunque da riservarsi allo specialista allergologo.

## 3.3 Forme farmaceutiche

#### a) Gocce

Un certo numero di allergologi utilizza preferibilmente le gocce nei pazienti pediatrici anche se si è notato che nei bimbi di 3 anni l'utilizzo delle compresse è altrettanto praticabile.

L'utilizzo delle gocce andrebbe pertanto riservato alla preparazione delle miscele, a prescindere dall'età del paziente. D'altro canto le gocce hanno il limite di dover essere conservate in frigo, tra 2 e 8 gradi, una volta aperto il flacone.

#### b) Compresse

L'impiego delle compresse è indicato dai 3 anni in su.

## 3.4 Training pazienti/genitori

#### a) Modalità di effettuazione

E' consigliabile fornire al paziente e/o ai suoi genitori, un calendario posologico per la corretta assunzione del prodotto.

#### b) Aderenza e tollerabilità

Al fine di garantire l'aderenza del paziente al trattamento, conviene effettuare una verifica a breve distanza dall'inizio dell'ITS.

Il momento più opportuno per eseguirla è poco prima di ordinare la terapia mantenimento.

#### c) Possibili reazioni avverse e raccomandazioni del caso

Si consiglia di descrivere ai pazienti le possibili reazioni avverse che possono essere causate dalla vaccinazione anti-allergica. Per quanto concerne le raccomandazioni del caso, la tendenza prevalente è quella di farsi contattare al più presto dal paziente. L'ITS va comunque momentaneamente sospesa e, se è il caso, deve essere instaurata un'adeguata terapia farmacologica.

#### d) Raccomandazioni di carattere generale

Come norme di carattere generale, viene in genere fatto presen-

te al paziente che:

- 1) gli effetti collaterali che possono verificarsi in seguito all'effettuazione dell'ITS con allergoide sublinguale sono rari e di massima non gravi;
- 2) la terapia va sospesa, fino a remissione avvenuta, in caso di stati febbrili acuti intercorrenti;
- 3) in caso di gravidanza, il vaccino antiallergico può essere continuato adottando le opportune precauzioni del caso sulla base di un'attenta valutazione del rischio a cui andrebbe incontro la paziente non protetta dall'immunoterapia.
- 4) sebbene non siano state segnalate interferenze, si suggerisce, in caso di vaccinazione antivirale, di lasciar trascorrere almeno 7 giorni prima di attuare l'ITS.

### 3.5 Visite di controllo

#### a) Cadenza delle visite

Le visite di controllo dovrebbero avvenire almeno a cadenza trimestrale, specie durante i primi due anni. Visite di controllo a cadenza semestrale non garantiscono una buona aderenza al trattamento. Senza dubbio utile è l'effettuazione di visite stagionali nei pazienti con allergia intermittente (stagionale), in occasione della fine del primo ciclo di terapia.

#### b) Esami di controllo

L'esame di controllo ritenuto maggiormente utile, in corso di ITS, nei soggetti affetti da asma, è la spirometria. Test cutanei e RAST sono ritenuti meno utili in quanto molto spesso non vengono influenzati dalla terapia. Lo score clinico soggettivo e la valutazione del consumo di farmaci vengono in genere riser-

vati all'attività di sperimentazione clinica.

### 3.6 Schema posologico

#### a) Terapia iniziale

E' preferibile, in linea di massima, seguire gli schemi consigliati nel Foglietto di Istruzioni e nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Lo specialista allergologo può anche utilizzare schemi *semi-rush* (15 giorni), *rush* (3 giorni) o *ultra-rush* (2 ore), che possono essere sempre modificati in base alla propria esperienza personale. Tali schemi risultano particolarmente utili nel trattamento delle pollinosi con diagnosi tardiva (30) o, in caso di allergeni perenni, per arrivare più rapidamente, in assoluta sicurezza, al dosaggio terapeutico di mantenimento (31).

#### b) Terapia di Mantenimento

Anche per quanto riguarda il mantenimento, lo schema posologico da privilegiare è quello consigliato nel Foglietto di Istruzioni e nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Nella vaccinazione antiallergica con allergoide sublinguale non è più ritenuto necessario ridurre la dose del vaccino durante il periodo di esposizione all'allergene.

### 3.7 Durata del trattamento

Si consiglia di proseguire la terapia per 3-5 anni. E' tuttavia possibile interromperla dopo aver ottenuto un miglioramento clinico significativo per almeno 2 anni. L'ITS dovrebbe invece essere sospesa se, dopo 18-24 mesi dall'inizio del trattamento, non si è osservato alcun miglioramento significativo dei sintomi.

## Bibliografia

1. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. WHO Position Paper. Allergen Immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53 (suppl 44):1-42.
2. Malling HJ, Abreu-Noueira J, Alvarez-Cuesta E, Björkstén B, Bousquet J, Caillot D, et al. Local immunotherapy. *Allergy* 1998; 53:933-944.
3. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. International Asthma Management Project. *Allergy* 1992; 47 (13 Suppl): 1-61.
4. Global strategy for asthma management and prevention. WHO/NHLBI workshop report: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, Publication Number 93-3659; January 1995.
5. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy* 1994; 49 (19 Suppl): 1-34.
6. Frew AJ. Injection immunotherapy. British Society for Allergy and Clinical Immunology Working Party. *BMJ* 1993; 307: 919-923.
7. Nicklas R, Bernstein I, Blessing-Moore J, Fireman S, Gutman A, Lee R, et al. Practice parameters for allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 6: 101-111.
8. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. ARIA Workshop report. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(5 Suppl): 147-334.
9. Bousquet J, Michel FB. Safety considerations in assessing the role of immunotherapy in allergic disorders. *Drug Saf* 1994; 10: 5-17.
10. Ebner C, Siemann U, Bohle B, Willheim M, Wiedermann U, Shenck S, et al. Immunological changes during specific immunotherapy of grass pollen allergy: reduced lymphoproliferative responses to allergen and shift from TH2 to

- TH1 in T-cell clones specific for Phl p 1, a major grass pollen allergen. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 1007-1015.
11. Bousquet J, Becker WM, Hejjaoui A, Chanal I, Lebel B, Dhivert H, et al. Differences in clinical and immunologic reactivity of patients allergic to grass pollen and to multiple-pollen species. II. Efficacy of a double-blind, placebo-controlled, specific immunotherapy with standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 43-53.
12. Majori M, Bertacco S, Piccoli ML, Melej R, Pileggi V, Pesci A. Specific immunotherapy down regulates peripheral blood CD4 and CD8 T-lymphocytes activation in grass pollen-sensitive asthma. *Eur Respir J* 1998; 11: 1263-1267.
13. Bagnasco M, Passalacqua G, Villa G, Augeri C, Flamigni G, Borini E, Falagiani P, Mistrello G, Canonica GW, Mariani G. Pharmacokinetics of an allergen and a monomeric allergoid for oromucosal immunotherapy in allergic volunteers. *Clin Exp Allergy* 2001; 31(1): 54-60.
14. Fanta C, Bohle B, Hirt W, et al. Systemic immunological changes induced by administration of grass pollen allergens via the oral mucosa during sublingual immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 120: 218-224.
15. Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, et al. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis. *Lancet* 1998; 351: 629-632.
16. Predalier A, Basset D, Claudel A, et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) with a standardized five-grass-pollen extract (drops and sublingual tablets) versus placebo in seasonal rhinitis. A double-blind, randomized, placebo controlled study with 126 patients. *Allergy* 1999; 54: 819-828.
17. La Rosa M, Ranno C, Andrè C, Carat F, Tosca MA, Canonica GW. Double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual-swallow immunotherapy with standardized Parietaria judaica extract in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 425-432.
18. Horak F, Stübner P, Berger UE, Marks B, Toth J, Jäger S. Immunotherapy with sublingual birch pollen extract. A short-term double blind placebo study. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1998; 8: 165-171.
19. Vourdas D, Syrigou E, Potamianou P, et al. Double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized olive pollen extract in pediatric patients with allergic rhinoconjunctivitis and mild asthma due to olive pollen sensitization. A double-blind, randomized, placebo-controlled study with 66 children. *Allergy* 1998; 53: 662-672.
20. André C, Vatrinet C, Galvain S, Carat F, Sicard H. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 121: 229-234.
21. Mistrello G, Brenna O, Roncarolo D, Zanoni D, Gentili M, Falagiani P. Monomeric chemically modified allergens: immunologic and physicochemical characterization. *Allergy* 1996; 51: 8-15.
22. Pacor ML, Biasi D, Carletto A, Lunardi C. Efficacia dell'immunoterapia orale nell'asma bronchiale da Dermatophagoides pteronyssinus. *Recenti Progressi in Medicina* 1995; 86(12): 489-491.
23. Pacor M, Biasi D, Carletto A, Maleknia T, Lunardi C. Immunoterapia orale nelle oculoriniti da graminacee. *Recenti Progressi in Medicina* 1996; 87(1): 4-6.
24. Bordignon V, Di Berardino L. Efficacia di una nuova immunoterapia per graminacee ad assorbimento orale. Studio parallelo eseguito per tre anni. *Giorn It Allergol Immunol Clin* 1994; 4: 153-159.
25. Ariano R, Panzani RC, Augeri G. Efficacy and safety of oral immunotherapy in respiratory allergy to Parietaria judaica pollen. A double-blind study. *Invest Allergol Clin Immunol* 1998; 8: 155-160.
26. Caffarelli C, Sensi LG, Marcucci F, Cavagni G. Preseasonal local allergoid immunotherapy to grass pollen in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Allergy* 2000; 55: 1142-1147.
27. La Rosa M, Ranno C, Guglielmo F, Capristo M. Clinical experience on sublingual immunotherapy with monomeric allergoids extracts of Dermatophagoides in childhood with respiratory allergy. *Not Allergol* 1996; 15 (Suppl): 45-46.
28. Lombardi C, Gargioni S, Melchiorre A, Tiri A, Falagiani P, Canonica GW, Passalacqua G. Safety of sublingual immunotherapy with monomeric allergoid in adults: multicenter post-marketing surveillance study. *Allergy* 2001; 56: 989-992.
29. Di Rienzo V, Pagani A, Parmiani S, Passalacqua G, Canonica GW. Post-marketing surveillance study on the safety of sublingual immunotherapy in pediatric patients. *Allergy* 1999; 54: 1110-1113.
30. D'Agostino S, D'Agostino A, Riva G, Tiri A. Allergen specific sublingual immunotherapy: safety and efficacy of a semi-rush scheduling for parietaria respiratory allergy. In: *SIAIC Ed. Atti del XXIII Congresso Nazionale della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Clinica*. 2001; 10-14 Ottobre; Sorrento (NA) Italia; p. 223.
31. Rossi RE, Monasterolo G. Safety of ultra-rush (two hours) sublingual-swallow immunotherapy in allergic patients. *Giorn It Allergol Immunol Clin* 2002; 12: 221-226.

Vivo a Milano da 50 anni, e devo ammettere che la cucina tipica qui è abbastanza povera, almeno inquadrata nel ricchissimo panorama della gastronomia italiana. Per quanto riguarda la famosa e buonissima cotoletta alla milanese, essa com'è noto è oggetto di contesa con Vienna, ove cucinano la bistecca alla viennese che è praticamente identica (in realtà pare che la prima descrizione di questa ricetta sia di un famoso cuoco napoletano del XVIII secolo). Abbiamo poi le rane fritte, tipiche delle trattorie di campagna, e la cassoeula, piatto grandioso ma con una digeribilità ed un apporto calorico che oggi sono considerati un attentato alla salute (è a base di cavolo, salsicce e ritagli di maiale). Su tutti questi piatti eccelle il risotto alla milanese, piatto sopraffino sia cucinato espresso che riscaldato (saltato in padella in modo che diventi croccante), che ha nello zafferano un ingrediente fondamentale sia per il conferimento del profumo che del colore (anche l'occhio vuole la sua parte). E' quindi con vero divertimento ed interesse che ho letto l'articolo dell'amico Giuseppe Vargiu sullo zafferano, ove si descrive anche la scoperta casuale del risotto alla milanese grazie a quel vetraio del Duomo che fece cadere il barattolo del colore giallo nella pentola del riso.

Ma non dimentichiamoci che oltre che buongustai siamo anche allergologi. E lo zafferano può essere un allergene, anche se estremamente raro. Brunello Wütrich, noto esperto di allergia alimentare, ha descritto un caso di shock anafilattico gravissimo, fortunatamente risolto con massaggio cardiaco, adrenalina ed intubazione, in un giovane pluriallergico che aveva mangiato giustappunto un piatto di risotto alla milanese (Wütrich B et al. *Anaphylaxis to saffron. Allergy* 1997;52:476-477). A mia conoscenza questo è l'unico caso clinico di allergia allo zafferano (*Crocus sativus*), introdotto per via alimentare, descritto in letteratura. Essendo lo zafferano un polline, dobbiamo tuttavia attenderci che esso possa essere allergenico se introdotto per via inalatoria. Certamente non ci attendiamo che esso sia presente come gli altri pollini nell'aeroplancton, vista la sua presenza limitata ai rari luoghi di produzione ed il suo elevato peso che ne limita la trasportabilità dai venti. Potrebbe tuttavia creare dei problemi occupazionali. Infatti in uno studio condotto in una grossa piantagione di zafferano in Spagna si è osservato che 3 lavoratori sui 50 esposti avevano IgE-specifiche per le proteine delle infiorescenze, con sintomi rinocongiuntivali ed in un caso asmatici. I disturbi erano naturalmente limitati al periodo della fioritura e della raccolta, cioè ottobre-novembre (Feo F et al. *Occupational allergy in saffron workers. Allergy* 1997;52:633-641). Tutto sommato, trattandosi di un polline, una prevalenza di sensibilizzazioni IgE-mediate pari al 6% dei lavoratori così pesantemente esposti, in quanto raccoglitori, è certamente bassa, e sta a dimostrare che lo zafferano è scarsamente allergenico.

In sostanza possiamo continuare a mangiare (abbastanza) tranquillamente il nostro amato zafferano.

Paolo Falagiani

## CROCUS STORY IL FIORE DEGLI DEI

### Storia di una preziosa polverina: lo zafferano, l'oro rosso della Sardegna

GIUSEPPE VARGIU

Ambulatorio Allergologico - Clinica Medica Università di Sassari

Dopo un lungo periodo di oblio, passando attraverso una storia travagliata, torna alla ribalta lo *Zafferano*, quello sardo, considerato uno dei più pregiati, tanto che ha trovato uno sbocco commerciale in estremo oriente soprattutto in Giappone.

Questa droga molto conosciuta dal punto di vista gastronomico, non lo è altrettanto dal punto di vista botanico, merceologico e storico-culturale.

Molti sono, infatti, convinti che questa esotica droga, capace di indorare gustose ricette, di colorare stoffe preziose, cuoio e vetreria, intensa nel colore e nella fragranza, arrivi dalle terre più lontane, mentre invece la ritroviano oggi quasi unicamente "in casa nostra" in Sardegna al sud dell'isola.

Lo zafferano, *croco*, *crocco*, *grotano giallone*, il cui nome scientifico è *Crocus sativus*, appartenente alla famiglia delle Iridacee,

nella nostra isola è conosciuto come *zaffaranu*, *zanfaranu*, *tanfano*, *tanfarano*, *tanfaranu*, *safrà* (Alghero). Esiste anche uno zafferano bastardo, *Charthamus tinctorius*, noto nella nostra regione come *zafferanoni*, ed inoltre uno zafferano giallo, *Stenergia lutea* noto come *zanfaranu grogu*.

Durante la stagione invernale, tra i boschi e nelle zone rocciose, al sud dell'isola, spuntano a pochi centimetri dal suolo dei fiorellini di un colore violaceo detti "castangiolo" che sono degli zafferani selvatici *Crocus minimus*, detti *zanfaranu aresti*, *zaffaranu burdu*, *erba di castangiola*.

Ancor oggi non si conosce con certezza la sua origine, e si suppone che provenga dall'Asia minore e dalla Persia. Sappiamo però con certezza che nel bacino mediterraneo venne iniziata la sua coltivazione dopo l'invasione araba della Spagna nel 961 d.C. e sappiamo del predominio marittimo dei Saraceni e dei Crociati che contribuirono alla sua diffusione.

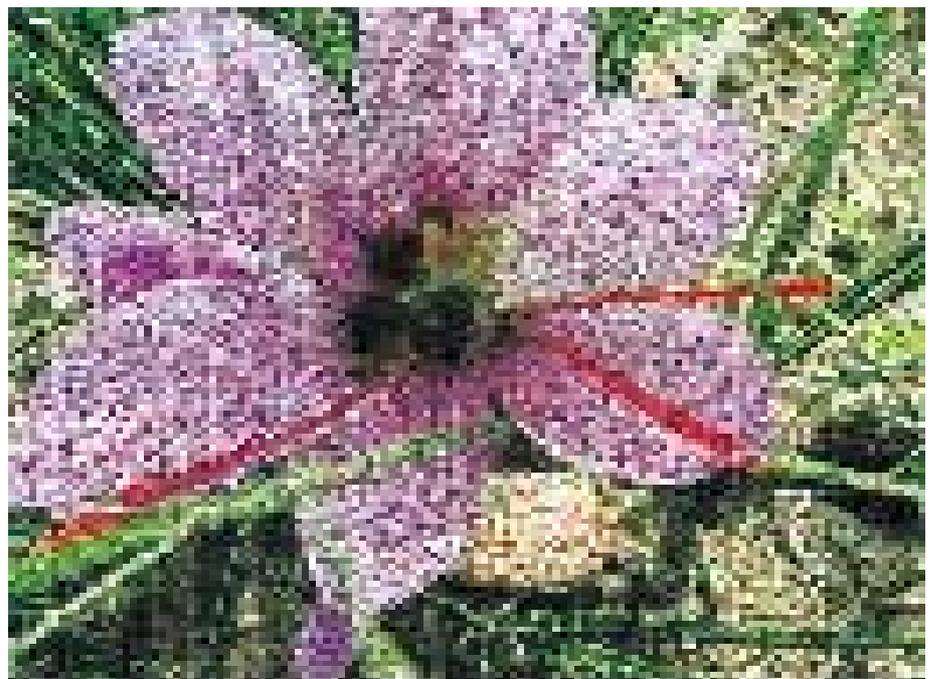
Inizialmente i Fenici monopolizzarono il commercio di questa droga ed in

seguito fu la Spagna uno dei paesi del Mediterraneo che per prima si dedicò alla sua commercializzazione, intuendo che la droga, molto ricercata sin d'allora, potesse rappresentare una fonte di ricchezza, sino ad essere usata come denaro contante. Si arrivò addirittura ad emettere delle ordinanze per la sua tutela che prevedevano severissime pene come la prigione sino alla pena di morte per chi osasse esportare i bulbi fuori dalla Spagna. Ci riuscì, grazie alla sua alta carica di "inquisitore" della Santa Inquisizione che ricopriva con nomina regale del Re Filippo II, un padre domenicano abruzzese, Padre Santucci da Navelli, che portò dei bulbi al suo paese ove da allora è presente in piccole quantità.

Attualmente lo zafferano viene coltivato in Iran, Spagna ed Italia.

Nel nostro paese esiste un'area di coltivazione, non molto

Figura 1: Fiori di zafferano nelle campagne di Turri



estesa, di circa 45 ettari, con una produzione con interessanti risvolti economici che coinvolge solo poche regioni. Al primo posto si colloca la Sardegna con 35 ettari coltivati, l'Abruzzo con meno di 9 ettari, l'Umbria presso Città della Pieve con oltre 1 ettaro, la Toscana e S. Gimignano con circa 1 ettaro.

La Sardegna è la maggior produttrice e la coltivazione si concentra, essenzialmente, a San Gavino Monreale, che oggi rappresenta il più grande ed importante centro italiano e mediterraneo con altre piccole oasi a Turri, Trexenta e Marmilla, che producono oltre la metà dell'intera produzione nazionale.

L'oro rosso della Sardegna rimane il più pregiato ed ha avuto, dopo tante traversie, una piena rivalutazione. Nel Campidano, infatti, dopo i Romani ed i monaci Basiliani che lo usavano per profumare gli ambienti e come colorante tessile (tuttora nel giorno di San Giovanni si celebra "So lionzu" la colorazione dei fazzoletti), ha sempre avuto un ruolo primario nella produzione agricola locale. Già dal '600 rappresentava una delle attività prevalenti degli abitanti di San Gavino, tanto che il paese, in autunno, era circondato da piantagioni violacee che rappresentavano una rendita sicura per chi possedeva anche un piccolo pezzo di terreno. Era tanto importante che un vecchio detto sardo sentenziava "S'ainu non manicat taffaranu" cioè soltanto l'asino non mangia zafferano. Questo fiorente commercio subì un grave contraccolpo nel 1652 a causa di una "peste" che sterminò circa il 90% della popolazione.

Con pazienza certosina si riuscì, con il tempo, a ricostruire questo patrimonio che subì una grave interruzione nel 1960 a

causa delle abbondanti piogge estive che fecero marcire i bulbi con rischio di perdere per sempre questa preziosa coltura, e dopo i primi risvegli degli anni '80, attualmente si è tornati ai vecchi splendori.

Il nome zafferano usato da Virgilio, deriverebbe dal greco *Crocus*, *Croche*, "filo intessuto, trama" come allusione alla forma filamentosa degli stimmi. Secondo altri autori il termine zafferano deriverebbe dal latino "safranum" che risale a sua volta dall'arabo "zaferan".

Per Ovidio, invece, che lo cita nelle *Georgiche*, la pianta trae il suo nome da *CROCUS*, un giovane ardente guerriero che, disperato nel vedere la sua amata, la Ninfa Smilace, soffrire e deperire per lui a causa del suo amore contrastato dagli dei contrari alla loro unione, si uccise e gli dei lo tramutarono in questo fiore donde l'appellativo di *crocus*.

Lo zafferano trova ampio spazio sia nella cultura storicomitologica che nella leggenda e nell'aneddotica popolare. Nella mitologia romana lo zafferano viene ricordato perché Mercurio, dio protettore dei commerci e dei guadagni, durante una competizione sportiva, sbagliò un lancio, ed il suo pesante disco colpì a morte il suo caro fraterno amico *Crocus*, per cui affranto dal dolore e dal rimorso fece tingere con il sangue della sua vittima il fiore della pianta, in modo che il nome *Crocus* venisse ricordato per l'eternità.

La pianta era nota agli antichi egizi tanto che nel famoso papiro di Ebers del 1500 a.C. viene annoverata come una droga medicamentosa e considerata per il suo colore giallo come "pianta della felicità".

Citata nelle Sacre Scritture come *karkum*, è anche ricordata nella Bibbia nel "Cantico dei Cantici" e nell'*Iliade*.

Lo zafferano veniva usato per il suo giallo dorato per colorare le toghe dei Faraoni e dei Dignitari di corte, inoltre per gli abiti del Dalai Lama, quelli dei Re Assiri, per le calzature del Re di Babilonia e per tingere le bende con cui si fasciavano le mummie egiziane. La pianta è raffigurata negli affreschi del palazzo di Cnosso, a Creta, risalenti al 3500 a.C. ed in vasi cretesi che ne raffigurano la raccolta.

Le spose dell'antica Roma indossavano veli tinti con zafferano e questa tradizione si tramandò sino al Medioevo epoca in cui le nobildonne indossavano, sotto gli abiti nuziali, una tunica di seta tinta di giallo con questo fiore, come segno di buon augurio. Sin dai tempi più remoti, nelle miniature, lo zafferano sostituiva per lo più l'oro e con esso si tingeva anche il cuoio e veniva usato come cosmetico tanto che Cleopatra, regina d'Egitto, lo usava per dare un colore dorato alla sua pelle.

Lo zafferano veniva e viene ancor oggi utilizzato come tintura per i fili di lana dei tappeti persiani, per i tessuti kashmir e da sempre simbolicamente ricollegato alla ricchezza sia materiale, che spirituale, essendo largamente usato dai più importanti regnanti, come dai monaci Buddisti, Tibetani, Birmani e Tailandesi.

Nei tempi passati lo zafferano, come si legge "Dell'arte di amare araba" ed in quello "Dell'arte di amore persiano" veniva raccomandato come potente afrodisiaco. Secondo la mitologia greca, la dività *Ermes*, consigliere e protettore degli innamorati, amante focoso, utilizzava e consigliava lo zafferano come spezia afrodisiaca per risvegliare il desiderio ed aumentare l'energia e la potenza sessuale. Di questa fama godette sino all'ottocento tanto da essere chiamato "corruttore di donne" rappresentando

**Figura 2: Fiori di zafferano nelle campagne di Turri**



il "Viagra" dell'epoca.

In passato era considerato talmente prezioso che, nella Firenze trecentesca, era più facile ottenere prestiti in denaro dando in garanzia due libbre di zafferano, che non impegnando terre o case. Le Repubbliche Marinare fondarono addirittura delle "banche dello zafferano".

Lo zafferano veniva anche usato in campo medico tanto che Ippocrate, Teofrasto, Dioscoride, Galeno ed altri grandi terapisti dell'antichità classica, attribuivano a questa droga numerose proprietà medicinali e voluttuarie, ma il suo impegno come medicamento durante il medioevo fu dovuto soprattutto agli arabi.

Dal punto di vista puramente gastronomico i romani lo usavano per preparare salse dorate e profumate, vini aromatici e per cucinare la carne del pavone.

Il sovrano inglese Enrico II lo apprezzava così tanto da proibire alle dame di corte l'uso della droga per usi cosmetici.

Rappresenta il tipico ingrediente, in Spagna, per ricette a base di riso e pesce come la paella, in Francia per cucinare la "Bovillabaisse" e nella cucina orientale per il caratteristico curry indiano.

Questa polvere dorata, già nel 1450, imbandiva le tavole degli Sforza introdotta dal celebre cuoco Martino Rossi che ci ha tramandato oltre 100 ricette. Solo nel 1500, come ci vien tramandato da numerose versioni, lo zafferano fu usato per caso per la preparazione del celebre "risotto alla milanese".

La più veritiera delle varie storie ci racconta che un celebre pittore vetraio fiammingo di nome Valerio, chiamato a Milano per colorare le vetrate del Duomo, durante il pranzo di nozze della figlia con uno dei suoi lavoranti che si svolse nel Duomo stesso, mentre sorvegliava la cottura del riso, urtò un sacchetto contenente zafferano da usare per tingere le vetrate, che andò a cadere proprio nel pentolone del riso. Dopo un attimo di sgomento si accorse che aveva fornito alla pietanza una fragrante colorazione e buon gusto che assaggiato conquistò tutti i commensali. Così, il risotto giallo, nato per caso, acquistò una meritata fama che si è tramandata attraverso i secoli.

La pianta è un'erba aromatica, sterile, che si riproduce solo per via vegetativa con una coltura poliennale, ed ogni 3-4 anni si estirpano i bulbi che, dopo una accuratissima selezione vengono ripiantati l'estate successiva, la semina avviene tra maggio ed i primi di settembre, mentre fiorisce dalla fine di ottobre a tutto novembre, epoca della raccolta. Il primo anno la pianta ha una resa in fiori abbastanza bassa, il secondo triplica la resa e nel terzo anno viene raggiunta la massima fioritura che, in Sardegna, viene definito "S'annu de su grofu" (l'anno della raccolta) e, successivamente, inizia a decrescere. Lo zafferano è un miscuglio di variazioni cromatiche che vanno dal viola dei petali, all'arancio degli stimmi, al rosso o giallo della spezia. La pianta è molto difficile da coltivare perchè richiede una grande, laboriosa e lunga mano d'opera.

Ha un fiore bello ma effimero perchè dura solo un giorno e deve essere raccolto con la massima delicatezza. I fiori violetti hanno al centro tre stimmi di colore rosso-arancio detti "femminella" o "zafferano femmina" con la parte terminale suddivisa in papille che forniscono la droga. Queste parti contengono la "crocianina" che dà il colore alla droga e che contiene carotenoidi. La "crocetina" che fornisce il potere colorante. La "picrocianina" che dà il gusto pungente ed il "safranale" che produce l'inconfondibile aroma. Quanto più queste sostanze sono concentrate, come avviene nello zafferano nostrano, tanto più sale il prezzo della droga.

Anche la raccolta, che avviene alle prime ore del mattino quando i fiori sono chiusi, richiede un lungo lavoro manuale coinvolgendo molte persone, così come la successiva "mondatura" delicatissime operazioni che vengono eseguite quasi esclusivamente dalle donne.

La raccolta richiede una particolare attenzione e viene eseguita manualmente con le dita ben oleate per umettare gli stimmi (feidatura) staccando delicatamente i tre esili fili all'interno del fiore. Una volta raccolta la droga viene messa ad essiccare al sole o vicino ad una fonte di calore lento. Questa droga teme la luce e l'umidità e va quindi conservata accuratamente in vasetti di vetro o di terracotta.

Per ogni metro quadro di terreno servono sino a 50 bulbi che hanno un prezzo elevatissimo che varia di anno in anno. Da una superficie di dieci metri quadrati si possono ricavare sino a cinque grammi di prodotto, una quantità che basta a riempire appena cinquanta bustine vendute nei negozi che contengono circa un decigrammo di droga.

Per ottenere un chilogrammo di zafferano occorrono oltre 150.000 fiori richiedendo oltre due mesi di lavorazione esclusivamente manuale. Il prodotto ricavato non si misura in tonnellate ma in grammi, al massimo in Kg.

Quindi, lo zafferano "fiore prezioso degli dei" ha mantenuto attraverso i secoli la sua grande notorietà e preziosità, da sempre, considerate le grandi fatiche e la difficoltà della sua coltivazione e raccolta ed il suo alto prezzo, è stato sempre oggetto di sofisticazioni tanto che già dai tempi dei romani, il grande storico-naturalista Plinio, nella sua "Naturalis Historia" scriveva "Non vi è cosa che si falsifichi più di questa".

Le sue contraffazioni venivano, e vengono tuttora eseguite, anche con metodi grossolani mischiando altre sostanze colorate e persino la carne secca di bufalo.

Nella Volterra del '300 i contraffattori rischiavano il taglio della mano e per i recidivi persino il rogo.

Oggi la droga è stata pienamente rivalutata, non solo dal punto di vista gastronomico, ma anche merceologico perchè viene usata anche per le sue proprietà aromatiche e come correttivo nell'industria farmaceutica, liquoristica e profumiera. Dal punto di vista allergologico sono stati riportati in letteratura gravi crisi anafilattiche da ingestione e dermatiti da contatto (DAC).

## L'ORGANIZZAZIONE IN "RETE REGIONALE" DEI SERVIZI SANITARI, L'ESPERIENZA DELLA REGIONE PIEMONTE

MARIA MASPOLI\* - CATERINA ATTISANO\* - MAURIZIO GALIMBERTI\*\*

\* Direzione Programmazione Sanitaria, Settore Emergenza Sanitaria, Assessorato alla Sanità Regione Piemonte

\*\* Attività di Allergologia ASL 11 - Vercelli

Consulente in Comando c/o Assessorato alla Sanità Regione Piemonte

### Premessa

L'illustrazione dell'organizzazione in "Rete regionale" di servizi sanitari deve essere preceduta dall'introduzione di alcuni elementi conoscitivi, di carattere generale, che definiscano l'ambito in cui il tema delle Reti si pone.

Il momento storico attuale è difficile per la necessità di razionalizzare la distribuzione e l'utilizzo delle risorse economiche disponibili in un clima di generale ristrettezza, ed è evidente che chi ha il compito di proporre una programmazione in ambito sanitario deve avere a supporto delle proprie scelte la disponibilità di dati credibili e leggibili che consentano di operare le scelte migliori, quelle più vantaggiose in termini di efficacia, di efficienza e di economicità.

Conoscere lo stato di salute della popolazione, la tipologia, l'entità della domanda dell'utenza e la relativa offerta da parte dei servizi erogatori, sono elementi indispensabili per operare scelte di programmazione coerenti con l'epidemiologia sanitaria del territorio e con le risorse disponibili.

Il problema della raccolta ed elaborazione dei dati è duplice; da un lato è necessario definire a monte un'organizzazione dell'attività che renda uniforme ed omogeneo il percorso sanitario che si vuole studiare, dall'altro è necessario stabilire un linguaggio comune che renda i dati leggibili definendo ed utilizzando dei termini ben individuati, condivisi e verificati, cui sottendono le attività che si vogliono rilevare.

### La valutazione dei dati

Una programmazione corretta necessita della valutazione dei dati, intesa essenzialmente come un'attività di comparazione, cioè un confronto tra ciò che si ottiene e ciò che dovremmo ottenere.

Gli strumenti della valutazione sono:

- criteri/requisiti = informazioni e misure teoriche di riferimento che esprimono la buona qualità;
- indicatori = informazioni espresse misurabili;
- standard = limiti di applicabilità.

Per esempio in campo materno infantile è stata valutata una serie di dati: a fronte di un tasso medio di ospedalizzazione atteso (criterio), sono stati confrontati i dati reali rilevati in ambito regionale suddivisi per Azienda Sanitaria Regionale (indicatori) e si è proceduto alla verifica della accettabilità del dato (standard).

### Qualità delle prestazioni erogate

Uno degli obiettivi della programmazione è la "qualità della cura" intesa come la misura in cui gli interventi sanitari erogati aumentano la probabilità di ottenere risultati sperati a livello individuale o di popolazione secondo le possibilità offerte dalle conoscenze attuali ed entro i vincoli delle risorse disponibili.

I protagonisti della "qualità" sono i cittadini che cercano i luoghi (ospedali, ambulatori), gli operatori sanitari ed i gestori migliori, l'elemento significativo è dato da come i cittadini si spostano sul territorio regionale per ottenere le risposte desiderate a determinati problemi di salute.

Si possono rilevare dei dati che aiutano nella comprensione di questo fenomeno, ad esempio con la rilevazione della mobilità attiva o passiva, tra le varie Aziende Sanitarie Regionali (e tra Regione e Regione), per le diverse prestazioni sanitarie fornite agli utenti.

La qualità delle prestazioni erogate va ricercata peraltro su un duplice livello:

- livello tecnico-professionale (abilità, competenza, cortesia, disponibilità degli operatori, qualità delle attrezzature diagnostiche)
- livello della gestione organizzativa (facilità ed accessibilità del percorso degli utenti dalla prenotazione alla fruizione delle prestazioni).

Sono definibili delle "Dimensioni della qualità": efficacia ed efficienza - adeguatezza - appropriatezza - accessibilità - accettabilità delle cure - competenza tecnica - efficacia nella pratica (es. consenso informato).

Tra i pre-requisiti per l'attivazione di un "sistema di qualità" è fondamentale l'esistenza/organizzazione di un "sistema informativo" affidabile.

Non è possibile definire in modo univoco cosa si intenda per "sistema informativo" perché tutto dipende dagli obiettivi che ci si pone.

Accanto a sistemi informativi il cui scopo è essenzialmente quello di rispondere ad un debito informativo, sistemi "passivi", coesistono sistemi informativi il cui scopo è costituire traccia di percorsi operativi che sono pertanto definibili come sistemi "attivi".

### Le reti regionali

L'esperienza piemontese dell'organizzazione in "Rete regionale"

si basa sulla progettazione, ed attivazione, di sistemi informativi configurabili come modalità attive di supporto alle varie realtà operative collegate in rete, attraverso l'interazione in tempo reale tra le stesse.

Si può considerare "rete" ogni tipo di sistema informativo che preveda la partecipazione allo stesso di più soggetti collegati tra loro. L'esperienza piemontese permette di distinguere diversi tipi di "Rete":

- "Rete tecnologica", per es. il sistema dell'emergenza 118 ed il "Patatrac" (per la gestione dei gravi traumatismi)
- "Rete logistico-organizzativo-procedurale", per es. quella istituzionale interna all'Amministrazione regionale
- "Rete epidemiologico-assistenziale", per es. la Rete Oncologica, la Rete di Neuropsichiatria infantile, la Rete Ospedaliera di Allergologia e la Rete, in costruzione, sulla cecità e l'ipovisione, che sono caratterizzate dalla definizione di percorsi assistenziali costruiti attorno alla persona
- "Rete epidemiologica", per es. il Registro delle Malformazioni congenite di recente istituzione.

Infine sono state attivate delle reti aziendali o regionali per la raccolta di dati specifici, per es. il Certificato di assistenza al parto, i flussi sulle prestazioni ambulatoriali, etc.; se la "Rete" collega funzioni diverse ha anche un valore aggiunto dato dalla integrazione di esperienze ed attività multi-disciplinari.

La logica progettuale delle reti è basata sull'idea di un sistema in grado di fornire un valore aggiunto alla tecnica medica, di favorire lo scambio di idee e di informazioni, di facilitare il confronto tra diversi soggetti per una crescita culturale più rapida facilitata proprio dai vantaggi del lavorare "dentro" una rete.

E' stata assunta l'ipotesi che la gestione centralizzata delle reti fosse in grado di favorire e di stimolare maggiormente il raggiungimento degli obiettivi esposti perché atta a pilotare e seguire in modo omogeneo la crescita, la gestione ed il consolidamento della modalità di lavoro proposta.

Conseguenza di un lavoro in rete è che i partecipanti sono confrontabili in termini di efficienza ed efficacia e, pertanto, valutabili.

Nell'ottica attuale degli accreditamenti e delle certificazioni ISO questo elemento è di notevole importanza pratica perché, come già ribadito, la valutazione porta con sé l'analisi della qualità: per esempio la rete con più storia, quella dei trapianti, si è già attestata su una valutazione di qualità di notevole portata confrontabile con altre organizzazioni analoghe a livello nazionale e sovra nazionale.

Il Centro Nazionale Trapianti, attraverso il puntuale follow up dei pazienti trapiantati (con dati pari al 97,3% dell'atteso), ha ottenuto le scale di qualità per il trapianto di ciascun organo e le ha paragonate con analoghi studi fatti all'estero.

Risultato di queste analisi è che la qualità dei trapianti si attesta complessivamente su livelli di eccellenza. L'outcome del trapianto è sovrapponibile e, in alcuni casi, superiore alle esperienze di altri registri internazionali. Inoltre, l'analisi disaggregata per centro, pur evidenziando alcuni poli di eccellenza nei vari programmi di trapianto, mostra che tutti i centri di trapianto italiani si collocano al di sopra della soglia minima di qualità fissata con preciso provvedimento normativo: la norma prevede un livello teorico che corrisponde al 15% in meno rispetto alla

media nazionale rilevata nella pratica.

## Le reti sanitarie regionali piemontesi

Per una adeguata descrizione dell'organizzazione delle reti regionali piemontesi sono proposti preliminarmente quegli elementi chiave quale la definizione dell'organizzazione delle attività, che renda uniforme ed omogeneo il percorso sanitario, e la successiva definizione di un linguaggio comune indispensabile per avere dati leggibili, ed ottenibile attraverso corsi di formazione rivolti agli operatori interessati.

E' necessario ricordare che la legge definisce il ruolo della Regione in tutta la materia sanitaria attribuendo compiti di indirizzo, coordinamento e valutazione ovvero di programmazione, gestione, finanziamento e controllo delle attività sanitarie. L'Assessorato alla Sanità svolge pertanto una funzione di regolatore generale del "sistema sanità" e di garante dei percorsi attraverso:

- atti normativi nelle loro diverse forme, eventualmente accompagnati da un finanziamento specifico per rendere più forte e significativa la scelta operata
- l'organizzazione di corsi di formazione obbligatoria quali stimoli culturali di crescita ed orientamento degli operatori
- il controllo e la valutazione dei risultati ottenuti, anche in relazione ai costi sostenuti.

Si intende esaminare nel dettaglio i seguenti settori: Trapianti, Materno - Infantile, Tutela della Salute Neuropsichiatria e Psicologica dell'età evolutiva, Allergologia (presentata nel Not. Allergol. 2002;21:206-8) quale esempio di modalità organizzative di reti informative dedicate.

Di ogni settore si intende esaminare la definizione del modello organizzativo, le modalità di formazione e l'analisi dei dati raccolti, discutendone brevemente il significato.

## Il settore dei trapianti

L'area dei trapianti e prelievi di organi e tessuti, che si configura come una delle attività sanitarie di eccellenza, ha consolidato con gli anni una configurazione sufficientemente perfezionata e permette di definire con chiarezza tutto il percorso di competenza regionale sopra accennato.

Quest'ambito offre al programmatore regionale molti elementi semplificati di riflessione utili anche per altri ambiti di attività. Certamente è un'area che, pur ponendo rilevanti problemi di organizzazione e competenza, presenta una evidente linearità in merito alla definizione della valutazione dei risultati che si ottengono ed all'analisi dei costi sostenuti. Attraverso una rapida sintesi della "storia" di quest'attività si vuole enucleare in breve gli elementi chiave che consentono alla Regione Piemonte di considerare quella dei trapianti come un'attività sufficientemente trasparente ai fini della programmazione regionale.

## Definizione del modello organizzativo

Il modello organizzativo è stato oggetto della normativa statale e regionale che ha puntualmente definito ogni aspetto dell'attività.

Senza tediare ripercorrendo le date ed i numeri dei diversi atti legislativi e dei provvedimenti amministrativi che si sono susseguiti negli anni si vuole ribadire come questo sforzo legislativo abbia fortemente contribuito a rendere uniforme e codificato ogni aspetto di quest'attività: ogni centro trapianto o banca dei

tessuti viene individualmente autorizzato all'esercizio dell'attività sulla base del possesso di precisi requisiti specifici; questa autorizzazione si configura come una sorta di accreditamento.

### Formazione

La formazione agli operatori coinvolti e l'informazione agli operatori sanitari ed ai cittadini sono state ritenute attività di grande importanza: per esempio, ogni anno al personale sanitario coinvolto nel percorso dei prelievi vengono offerti corsi di aggiornamento regionali, nazionali ed europei, inoltre quest'anno inizierà il corso di informazione/formazione rivolto ai medici di base.

Sul versante informazione è stato predisposto un opuscolo informativo, a complessità differenziata, distribuito nel corso di una campagna "ad hoc" rivolta ai cittadini ed al personale sanitario (medici di base ed ospedalieri, farmacisti) e sono stati organizzati ed effettuati corsi di sensibilizzazione sull'argomento nelle scuole medie superiori.

### Analisi dei dati

I dati che vengono raccolti a livello nazionale e divulgati periodicamente per costituire terreno di analisi e valutazione per tutti i livelli di programmazione (nazionale, regionale e locale) sono relativi ai seguenti aspetti:

- attività prestata per i prelievi (di organi e tessuti);
- attività prestata per i trapianti;
- liste di attesa e tempi di attesa (liste regionali e nazionali);
- mobilità dei pazienti;
- decessi in lista d'attesa;
- decessi post-trapianto confrontati con le curve nazionali ed internazionali;
- follow up dei pazienti sottoposti a trapianto o innesto.

L'analisi di questi dati consente numerose valutazioni di merito circa il funzionamento dei singoli centri di attività, il grado di soddisfazione della domanda dei cittadini e la valutazione degli esiti di questi interventi.

Il Piemonte ha una lunga tradizione nella raccolta e nell'analisi dei propri dati di attività. Questa buona prassi è presente anche all'interno dell'AIRT (Associazione Interregionale Trapianti cui aderiscono Piemonte, Valle d'Aosta, Emilia Romagna, Toscana, Puglia, Provincia Autonoma di Bolzano): ogni anno vengono pubblicati i dati di confronto tra le diverse regioni che appartengono all'Associazione. Dal 1999, data di approvazione della legge 91, il Centro Nazionale Trapianti lavora in modo sistematico all'analisi dei dati offrendo annualmente studi comparati sulla qualità del lavoro svolto.

Sempre dalla data di costituzione del Centro Nazionale Trapianti è stata resa attiva la rete che collega i centri regionali di riferimento con il centro nazionale, e si sta lavorando a reti regionali che collegheranno le diverse rianimazioni con il centro regionale sia per la gestione del donatore, sia per l'osservatorio delle cause di morte in rianimazione.

## I settore materno-infantile

### Definizione del modello organizzativo

Se il settore dei trapianti è per sua natura definibile grazie alla scarsa, seppur importante, rappresentatività dell'argomento ed

alla semplicità del percorso clinico, certamente non si può dire lo stesso per l'area materno-infantile che è necessariamente presente in modo capillare, che è rappresentata da una moltitudine di servizi sanitari e che interessa una gran parte della popolazione: è un'area che, oltre a porre rilevanti problemi di organizzazione, presenta una difficile definizione della valutazione dei risultati e dell'analisi dei costi.

Negli anni passati il Dipartimento Materno-Infantile era già stato oggetto di attenzione amministrativa da parte della Regione: nel 1997 l'Assessorato alla Sanità aveva provveduto a definire il Dipartimento Materno-Infantile quale "struttura aziendale che indirizza e coordina le unità operative del settore Materno-Infantile alla realizzazione di obiettivi predefiniti". Questi ultimi sono individuati nei Piani Sanitari nazionali e regionali nonché dalla programmazione delle singole aziende sanitarie.

Il Dipartimento Materno-Infantile collega funzionalmente, integrandoli, i servizi territoriali ed ospedalieri per la tutela materno-infantile (ad es. le Unità Operative di Assistenza Sanitaria Territoriale, nelle sue componenti di pediatria di comunità e di consultori familiari, pediatrici e per adolescenti; la Neuropsichiatria infantile N.P.I., e le Strutture Organizzative ospedaliere (neonatologia e terapia intensiva neonatale) allo scopo di migliorare la qualità degli interventi di educazione sanitaria, prevenzione, cura e riabilitazione, attraverso l'unitarietà, l'inter-disciplinarietà e la continuità degli stessi. Attraverso una specifica delibera di Giunta Regionale del luglio 2001 si è cercato di sistematizzare alcuni degli elementi caratterizzanti l'area Materno Infantile e di rendere il più possibile omogenea tra le diverse Aziende Sanitarie Regionali l'organizzazione del Dipartimento e di alcuni suoi percorsi:

- assistenza alla coppia nella pianificazione familiare;
- assistenza alla donna durante la gravidanza, il parto e il puerperio;
- assistenza al neonato sano e patologico;
- promozione e tutela della salute del bambino;
- promozione e tutela della salute dell'adolescente;
- assistenza al bambino con bisogni particolari e malattie croniche;
- riabilitazione dei minori;
- raccolta ed elaborazione dei dati epidemiologici relativi all'infanzia ed alla donna.

### Formazione

L'attività di formazione è stata finalizzata ad uniformare alcuni aspetti culturali proponendo agli operatori di parlare un linguaggio comune indipendentemente dall'area specialistica di appartenenza. Sono stati predisposti ed effettuati corsi di ecografia ostetrica, sui disturbi neuro-psichiatrici della prima infanzia, di sostegno all'allattamento al seno, sulla gestione dei problemi respiratori nei bambini con disabilità complessa, sulla gestione dell'asma ed allergia in gravidanza e nello sport, sulla riabilitazione delle patologie neurologiche nell'età evolutiva.

### Analisi dei dati

Rispetto all'analisi dei dati un importante impulso è derivato dalla reintroduzione del Certificato di Assistenza al Parto, che contiene un debito informativo con il Ministero, e che la Regione Piemonte ha deciso di integrare con dati utili alla

programmazione regionale ed aziendale.

Sono stati pertanto informatizzati tutti i punti nascita rendendo possibile avere il quadro regionale della situazione neonatale e di assistenza alla gravida a partire dalla fine del 2002.

Tra l'altro solo sei Regioni sono riuscite ad inviare i dati al Ministero: Piemonte, Friuli V.G., Toscana, Umbria, Campania e Sardegna. Collegato al Certificato di Assistenza al Parto è il Registro delle Malformazioni congenite che abbiamo avviato. Verificando gli interventi ospedalieri di assistenza neonatale e pediatrica, utilizzando i dati correnti delle Aziende Sanitarie, si stanno effettuando delle valutazioni finalizzate ad ottimizzare l'attività, qualificandola, per esempio rivedendo la distribuzione dei posti letto pediatrici (ricovero ordinario e day hospital) sul territorio regionale che ha rivelato una disomogeneità della risposta ai bisogni della popolazione infantile.

Sono stati inoltre studiati:

- il tasso di ospedalizzazione pediatrica rilevato al di sopra della media europea soprattutto nei primi anni di vita
- il tasso di ospedalizzazione extra-regionale
- la percentuale di risposta intra-aziendale alla domanda di ricovero
- i DRG più utilizzati nelle diverse realtà ospedaliere
- la durata dei ricoveri in rapporto ai DRG
- la percentuale di popolazione pediatrica assistita dal pediatra di base.

## Tutela della salute neuropsichiatrica e psicologia dell'età evolutiva

La tutela della salute neuropsichiatrica e psicologica dell'età evolutiva si colloca all'interno del Dipartimento Materno Infantile ed è meglio conosciuta ed indagata in quanto oggetto di riflessione e lavoro da qualche anno. La valutazione dei risultati è il precipuo interesse dei programmatori anche se, per ora, si sta cercando di ottimizzare l'efficienza e l'organizzazione dei servizi di Neuro Psichiatria Infantile (N.P.I.).

L'interesse per questo ambito di attività, considerato per molto tempo la "cenerentola" dei servizi per l'età evolutiva è dato dal ruolo centrale che viceversa viene riconosciuto rispetto alla definizione della "prognosi di vita" dei bambini e rispetto alla rilevanza numerica e clinica evidenziata da una indagine svolta dall'Assessorato nel 1999.

Risultava infatti che la domanda ad un servizio di N.P.I. varia dal 4,5 al 7% della popolazione in età evolutiva residente in un certo territorio per un totale di circa 30.000 bambini in tutta la Regione.

Il 43% dei casi è costituito da nuova utenza ed il 57% da utenti cronici e di cui oltre 8000 con certificazione scolastica ai sensi della L. 104/92. La stima di utenti con handicap grave varia dal 2 al 3% di tutta la popolazione infantile.

## Definizione del modello organizzativo

La necessità di pervenire ad un modello organizzativo chiaro e definito in questo settore di attività è stata un'esigenza pregnante data la contemporanea collocazione ospedaliera e territoriale di questa specialità con la conseguente presenza di funzioni definibili sanitarie in senso stretto (cioè riconducibili al Nomenclatore tariffario regionale) e funzioni cosiddette di tutela, cioè non riconducibili al tariffario, in quanto svolte per il sostegno dell'ambiente di vita del bambino (per es, per la scuola, la

famiglia, etc.).

Ne emergeva un quadro di assoluta disomogeneità organizzativa e di risposta alla domanda di salute. Gli uffici regionali hanno iniziato fin dal 1995 a lavorare per rendere sempre più uniformi e condivisi diversi strumenti di lavoro fino ad arrivare ad una delibera specifica dell'agosto 1999 che, traducendo in un atto amministrativo le indicazioni programmatiche del Piano Sanitario Regionale, poneva tra gli obiettivi strategici della neuropsichiatria infantile la necessità di perseguire un percorso assistenziale comune per ottenere dati analitici confrontabili ed un linguaggio uniforme, favorendo altresì uniformità culturale ed organizzativa dei vari servizi sanitari dedicati.

## Formazione

Gli operatori della N.P.I. sono stati formati soprattutto nel consolidare la classificazione diagnostica delle malattie per poter avere un unico riferimento di classificazione diagnostica, primo passo per arrivare ad una definizione di programmazione degli interventi sanitari specifici.

Per l'N.P.I. l'Assessorato ha proposto quale modalità di classificazione diagnostica istituzionale la versione 10 dell'International Classification of Diseases, ICD10 CM fin dal 1997.

## Analisi dei dati

La citata delibera ha altresì posto le basi per la predisposizione ed introduzione a partire dai servizi di N.P.I. di una raccolta regionale informatizzata dei dati relativi all'epidemiologia ed alle prestazioni offerte.

Con uno specifico finanziamento per gli anni 2000, 2001 e 2002, l'Assessorato alla Sanità ha avviato la rete informatica di raccolta dati chiamata N.P.I. Net che è una rete epidemiologico-assistenziale finalizzata a favorire la programmazione locale e regionale sulla base di indicatori condivisi.

Tutte le unità organizzative di N.P.I. sono collegate a questa rete all'interno della quale dispongono dei propri dati, di dati regionali di sintesi e di confronto, e della possibilità di dialogare tra loro. La raccolta dati è relativa alle diagnosi (formulate ai sensi della classificazione ICD10) ed alle prestazioni raccolte in base ad una nuova proposta di nomenclatore che prevede la branca di N.P.I. con le sue diverse attività ed al quale hanno lavorato assieme funzionari e specialisti attualmente in via di approvazione.

Questo progetto sta coinvolgendo anche alcuni servizi di Psicologia e di Recupero e Rieducazione Funzionale per garantire un quadro completo dell'offerta sanitaria nelle ASL in cui sono presenti assieme alle unità operative di N.P.I.

I dati disponibili attraverso la rete sono:

- qualità e quantità di pazienti;
- la mobilità passiva dei propri assistiti e le caratteristiche epidemiologiche degli stessi;
- le professionalità coinvolte;
- le prestazioni effettuate;
- il percorso realizzato per patologia;
- l'analisi dell'attività ospedaliera;
- l'analisi dell'attività territoriale.

La rete informatica che interessa tutti i servizi di Neuropsichiatria Infantile consente una attenta valutazione delle domande che

pervengono ai servizi di N.P.I. e delle risposte che gli stessi offrono: il Piemonte disporrà di una analisi condivisa e specifica della patologia neurologica e psichiatrica in età evolutiva e del disagio minorile.

L'analisi dei dati relativi all'offerta dei servizi consente una valutazione delle risorse utilizzate e dei percorsi proposti, nonché una definizione delle caratteristiche di ogni servizio.

Valorizzando le singole realtà è possibile differenziare le "missions", obiettivi specifici dei vari centri, creando dei poli di "eccellenza" all'interno della rete, tutelando sempre meglio gli utenti che usufruiscono di peculiari competenze acquisite negli anni.

Necessario corollario della fotografia epidemiologica e dell'offerta dei servizi che si intende ottenere è la valutazione del raggiungimento degli obiettivi (indicatori di esito sui quali si sta avviando una riflessione).

Ad esempio saranno proposti alla riflessione di tutti gli operatori sanitari coinvolti i risultati di un nuovo strumento di lavoro, sperimentato con successo in una N.P.I. piemontese, sulla verifica degli esiti nei trattamenti delle paralisi cerebrali infantili durante un corso di aggiornamento dedicato alla "Presentazione di una metodologia di lavoro riabilitativo basata sulle linee guida delle patologie neurologiche in età evolutiva".

## Rete ospedaliera di allergologia ed osservatorio regionale per le gravi reazioni allergiche

La rete ospedaliera di Allergologia (Not. Allergol. 2002;21:206-8) è stata definita dalla Regione Piemonte con la DGR 34 - 29524 del 1 marzo 2000.

Prevede lo sviluppo di una organizzazione poli-specialistica integrata intra-aziendale sia nelle Aziende Ospedaliere sia nelle ASR territoriali (usualmente corrispondenti al territorio provinciale di riferimento) con il coordinamento dello specialista allergologo.

L'erogazione delle prestazioni specialistiche è diffusa sul territorio ed è erogata da strutture ospedaliere usualmente sede di Dipartimento di Emergenza ed accettazione, ed in seconda istanza in presidi ospedalieri e in ambulatori specialistici periferici nel rispetto nelle norme di sicurezza e di buona pratica clinica.

## Definizione del modello organizzativo

La DGR definisce i livelli di assistenza specifica che devono essere garantiti agli utenti ed identifica una serie di centri di riferimento che sviluppino da un lato attività specifiche al più alto livello e, dall'altro, forniscano per le stesse attività di eccellenza, supporto tecnico-scientifico ad altri centri della rete. I centri di riferimento sovra-zonale e/o regionale, diretti da specialisti, sono prioritariamente coinvolti nella realizzazione dei progetti educativi ed organizzativi regionali e si attivano per informare gli utenti sui criteri di prevenzione e cura delle malattie allergiche.

## Formazione

La formazione per gli operatori, medici e non medici, è organizzata direttamente dalle strutture regionali competenti; consiste

in corsi accreditati ECM su vari argomenti proposti da un apposito gruppo di lavoro regionale seguendo una logica di aggiornamento continuo iniziata nel 1990.

Sono stati sviluppati appositi opuscoli informativi per il pubblico, alcuni a diffusione regionale altri indirizzati ad utenti di singole ASL.

L'informazione agli utenti è garantita anche da articoli divulgativi preparati ad hoc e stampati sui "notiziari" delle singole aziende sanitarie.

## Analisi dei dati

I dati relativi alle attività cliniche, all'organizzazione ed alle segnalazioni delle reazioni gravi all' "Osservatorio Regionale", sono gestiti da una rete informatica dotata di software dedicato che permetterà di rilevare:

- dati epidemiologici clinici generali e relativi alle gravi reazioni allergiche
- identificazione dei soggetti a rischio di anafilassi (e relativa assistenza sanitaria)
- attività prestata (tipologia della diagnostica, prevenzione, terapia)
- dati economico/gestionali, per ogni centro e generali
- condivisione del materiale informativo (informazioni preventive, moduli di consenso, etc.)
- informazione in tempo reale degli operatori in rete sulle scelte di politica sanitaria regionale (circolari, lettere di indirizzo, delibere regionali).

## Conclusioni

L'organizzazione dei servizi sanitari in "rete regionale" permette di disporre nel tempo di dati ottenuti da misurazioni dell'esistente, basate su parametri quali-quantitativi riproducibili, atti a calibrare la programmazione della risposta ai bisogni di salute di una società in continua evoluzione.

Basando le proposte organizzative su dati realistici che fotografano i punti di eccellenza già attivati tanto quanto le vere necessità emergenti, si ottiene una maggiore efficacia nella distribuzione delle sempre più scarse risorse umane ed economiche disponibili.

L'Assessorato alla Sanità della Regione Piemonte persegue la definizione di reti informative integrate e coordinate di servizi specialistici, che operano a favore dei cittadini con particolari bisogni, attraverso l'elaborazione di parole chiave quali *Diagnosi* (indagine epidemiologica per comprendere il fenomeno con criteri di uniformità e proporre strategie di programmazione), *Percorsi* (analisi dell'offerta sanitaria, che si presenta differenziata - rete di eccellenze - che favorisce una rete di consulenze, per mirare la formazione e predisporre percorsi comuni), *Esiti* (medicina basata sull'evidenza: verifica e valutazione dei risultati ottenuti).

La risposta ai bisogni si avvale pertanto di modalità organizzative peculiari, unica nel suo genere per la rilevanza degli argomenti oggetto dell'organizzazione in rete e per lo sviluppo di reti estese, informatizzate, omogenee ed integrate di servizi sanitari.

## Legislazione Essenziale di Riferimento

### LEGISLAZIONE REGIONE PIEMONTE

- DGR 34-29524 01 marzo 2000 "Sviluppo della Rete Ospedaliera Regionale di Allergologia ed istituzione dell'Osservatorio Regionale per le gravi reazioni allergiche"
- DGR 105-20622 30 giugno 1997 "Nomenclatore tariffario per le prestazioni ambulatoriali"
- Circolare PGR del 10.4.1995 n. 11 SAP "Linee di indirizzo e coordinamento relative ai compiti delle Aziende U.S.L. in materia di alunni portatori di handicap - Attuazione D.P.R. 24 febbraio 1994"
- DGR 25-23435 del 15.12.1997 "Approvazione del Progetto ALI - ausili, leggi, informazioni per la disabilità. Prima fase della costituzione dell'Osservatorio Regionale sull'Handicap"
- DGR 10-27702 del 5.7.1999 "Revisione procedure delle attività di trapianto di organi: tariffazione delle fasi di monitoraggio, osservazione e prelievo e di trasporto di organo"
- DGR 36-27998 del 2.8.1999 "Sviluppo della rete regionale di assistenza neuropsichiatria dell'età evolutiva e dell'adolescenza. Indicazioni alle aziende sanitarie regionali"
- DGR 22-29192 del 24.1.2000 "Definizione dei compiti e delle

attribuzioni del Centro Regionale di Riferimento per i trapianti di organi e tessuti in attuazione della l.91/99 e nomina del Coordinatore Regionale

- DGR 20-29190 del 24.1.2000 "Istituzione del Comitato Regionale Trapianti"
- DGR 39-9947 del 14.7.2003 "Istituzione della funzione di Coordinamento regionale delle donazioni e dei prelievi. Nomina del Coordinatore regionale delle donazioni e dei prelievi. Consolidamento delle funzioni di coordinamento locale dei prelievi"
- DGR 30-3451 del 9.7.2001 "Progetto obiettivo materno infantile: indicazioni alle Aziende Sanitarie Regionali"

### LEGISLAZIONE NAZIONALE DI RIFERIMENTO

- L 104/1992 "Legge quadro per l'assistenza, l'integrazione sociale e i diritti delle persone handicappate"
- L 91/1999 "Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e tessuti"
- Decreto 24.4.2000 "Progetto obiettivo materno infantile"

## FISIOTERAPIA E TERAPIA ALLOPATICA NELLA TUBARITE CRONICA

IVAN TRIMARCHI

Direttore Studi Medici Riuniti - Società di Ricerca in Bioingegneria - Roma

### Introduzione

Nel 1563 il collegamento tra l'orecchio medio ed il nasofaringe fu descritto in dettaglio dall'anatomista italiano Bartolomeus Eustachius; l'importante ruolo svolto dalla tuba nel mantenere la funzione normale dell'orecchio medio è stato comunque enfatizzato solamente durante le ultime sei decadi e qui brevemente descritto nei vari meccanismi fisiologici che sovrintendono alla funzione tubarica.

### Morfologia funzionale della Tuba di Eustachio

La Tuba di Eustachio è formata da un canale mucoso lungo circa 36 mm. La faccia laterale, o porzione timpanica, può essere considerata come un'estensione dell'orecchio medio ed è inclusa nell'osso temporale. Le mucose della tuba e della parte anteriore dell'orecchio medio hanno le caratteristiche istofunzionali proprie della mucosa respiratoria; dal lato immunitario, possiede le proprietà del Mucosal Associated Lymphoid Tissue (MALT). La membrana mucosa in questa parte della tuba è fortemente aderente alle pareti ossee ed è costituita da epitelio colonnare basso ciliato. Cellule caliciformi e ghiandole seromucine forniscono alla tuba un film mucoso che, con l'aiuto dei movimenti ciliari, drena verso il nasofaringe. Il lume della porzione media della tuba è formato da cartilagine e tessuto molle e, in contrasto con la porzione ossea, questa parte si mantiene principalmente chiusa a causa della pressione dei tessuti circostanti. Questo vuole dire che la tuba isola la cavità timpanica dal nasofaringe, per cui, benchè svolga una funzione

protettiva, mantiene ancora una comunicazione transitoria tra cavità timpanica e nasofaringe.

L'ostio tubarico è ricco di tessuto linfatico. Nelle flogosi croniche, si ha, così, una sua attivazione complessa, con l'intervento di linfociti T, macrofagi, neutrofili, e liberazione di linfocine, di leucotrieni, eccetera. La difesa della mucosa dell'orecchio è attuata con una serie di meccanismi aspecifici (surrattante, clearance muco-ciliare) e specifici.

La mucosa del rinofaringe presenta, spesso aderenti al suo epitelio, i patogeni in causa nelle otiti.

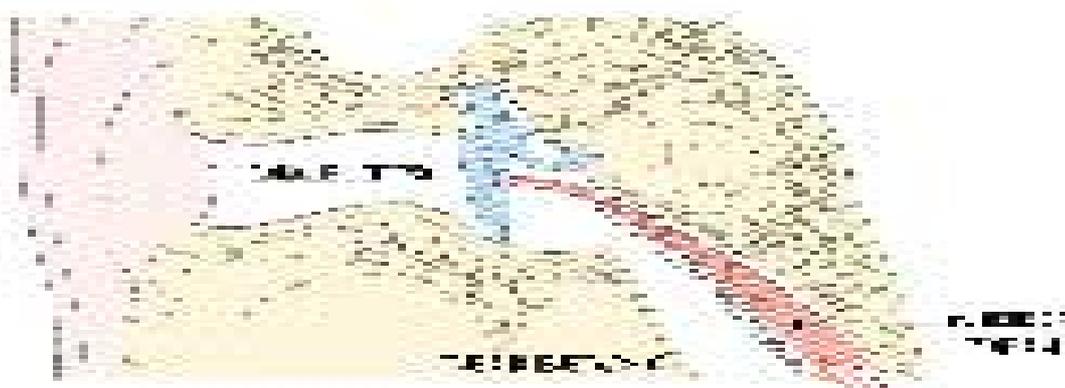
Tre muscoli influenzano l'apertura della tuba durante l'atto di ingoiare; il tensore del velo palatino funzionalmente l'unico muscolo deputato all'apertura della tuba, l'elevatore del velo palatino e il salpingofaringeo. Anche il tensor tympani può essere coinvolto nel meccanismo di apertura tubarica. Questo muscolo, infatti, ha continuità con il m. tensore del velo palatino. Presumibilmente, la loro azione sulla tuba uditiva è sinergica.

### Funzioni della Tuba di Eustachio

Tre funzioni sono normalmente attribuite alla Tuba di Eustachio (figura 1):

- ventilazione dell'orecchio medio,
- drenaggio dell'orecchio medio,
- protezione dell'orecchio medio da improvvise variazioni di pressione dell'aria e da pressioni atmosferiche particolarmente elevate.

Figura 1: Tuba di Eustachio



### 1) Funzioni della Tuba di Eustachio: ventilazione dell'orecchio medio

La più importante funzione della Tuba di Eustachio è mantenere la stessa pressione atmosferica su entrambe le facce della membrana timpanica. Ciò dipende da 1) lo scambio di gas nell'orecchio medio e 2) le variazioni di pressione d'aria ambientali.

1) *Scambio di gas nell'orecchio medio*: la pressione parziale di ossigeno nella cavità dell'orecchio medio è diversa da quella nel tessuto circostante. Questo vuol dire che una piccola quantità di ossigeno è assorbita continuamente attraverso il rivestimento mucosale. In più l'ossido di carbonio è in equilibrio tra la cavità timpanica ed i tessuti, perciò la tensione dell'ossido di carbonio nel sangue è molto critica. Più è alta la tensione di ossido di carbonio nel sangue, più il gas diffonde nello spazio dell'orecchio medio e ciò può influenzare le variazioni della pressione d'aria intratimpanica.

In condizioni fisiologiche e normali è stato calcolato che circa 30 microlitri per ora di gas sono assorbiti attraverso il rivestimento mucosale dell'orecchio medio. Ciò vuol dire che questo volume di aria dovrebbe essere sostituito attraverso la Tuba di Eustachio per tenere in equilibrio la pressione d'aria sulla membrana timpanica. Considerando 1-2 sbadigli per ora possiamo calcolare che meno di 0.5 microlitri di aria possono entrare nell'orecchio medio ad ogni sbadiglio.

È noto che in condizioni fisiologiche e normali le variazioni di

pressione d'aria nella cavità timpanica sono estremamente piccole e dipendono dal volume dell'orecchio medio (inclusa l'aria presente nelle celle mastoidee) e dalla meccanica della membrana timpanica (figura 2).

- Il volume dell'orecchio medio varia da orecchio ad orecchio e ciò dipende principalmente dalla distribuzione di volume delle cavità pneumatiche mastoidee. È stato evidenziato che il volume di gas assorbito dall'orecchio medio è costante ed indipendente dal volume dell'orecchio medio e dalla superficie della mucosa. Questo assorbimento non è uniforme a causa della minor vascolarizzazione della mucosa mastoidea rispetto alla cavità timpanica.
- La meccanica della membrana timpanica influenza la pressione dell'orecchio medio. Dato che la membrana timpanica è mobile e risponde facilmente a cambi di pressione d'aria essa funzionerà come un moderatore di pressione d'aria. Un assorbimento di gas di ca. 30 microlitri, che uguagliano il dislocamento di volume normale della membrana timpanica, non provocherà, perciò, cambi di pressione d'aria nella stessa cavità. Quando si sorpassa il limite di 30 microlitri, in timpanometria si registrerà comunque una variazione della pressione d'aria. La pressione negativa, inoltre, può dilatare la membrana timpanica provocando una retrazione permanente, o temporanea, dipendente dalla funzione di recupero della Tuba di Eustachio. Di conseguenza, la condizione funzionale della Tuba di Eustachio, così come il volume della cavità dell'orecchio medio, sono fattori importanti nello sviluppo e nel mantenimento della patologia dell'orecchio medio.

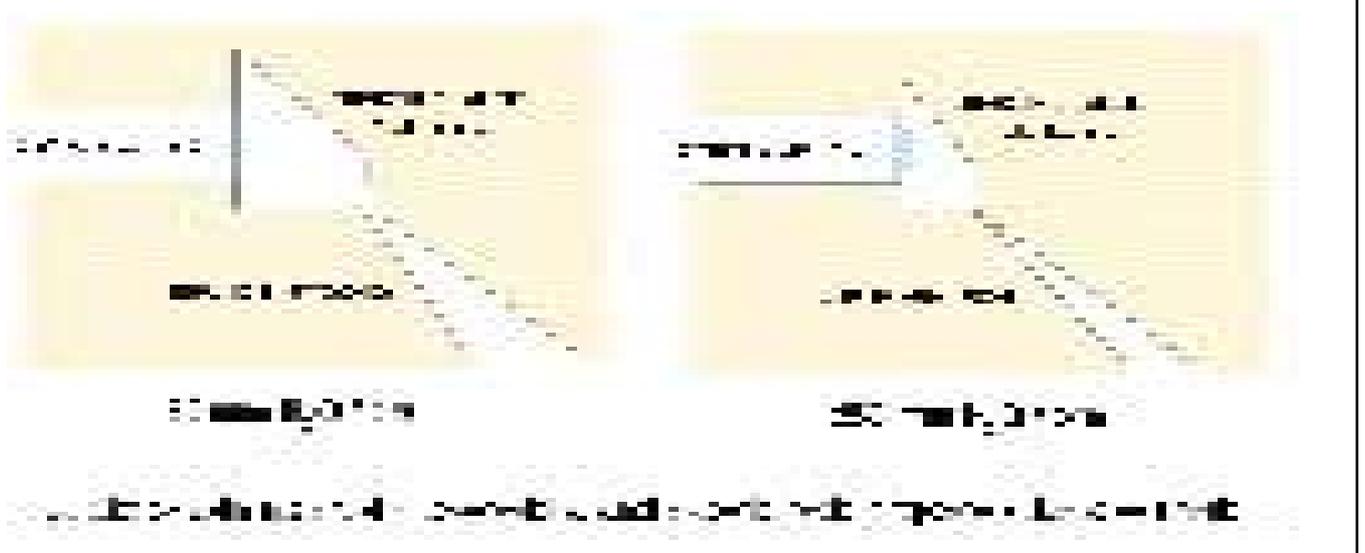
2) *Variazioni di pressione d'aria ambientali*: l'aumento della pressione d'aria intratimpanica costringerà ad aprire spontaneamente la Tuba di Eustachio quando la pressione d'aria arriverà a 350 - 450 mm H<sub>2</sub>O.

Un calo della pressione d'aria dell'orecchio medio farà collassare

**Tabella 1: Differenze in pressione parziale di aria tra orecchio medio e tessuto**

GAS	m H <sub>2</sub> O
AZOTO	490
OSSIGENO	100
OSSIDO DI CARBONIO	VARIA

**Figura 2**



la tuba e non si potrà avere nessuno scambio spontaneo. L'attività dei muscoli tubarici nel deglutire o nello sbadigliare è pertanto necessaria per aprire la tuba affinché si attui lo scambio d'aria tra l'orecchio medio ed il nasofaringe. Quando la pressione d'aria intratimpanica giunge ad un certo livello, l'apertura della tuba può essere impossibile: tale punto è chiamato "livello di chiusura". Questo livello varia da individuo ad individuo, ma è stato calcolato essere di ca. 600 - 800 mm H<sub>2</sub>O o inferiore alla pressione dell'aria circostante. E' inoltre noto che una differenza di pressione d'aria tra 100 e 200 mm H<sub>2</sub>O sulla tuba può essere normalizzata facilmente deglutendo.

Un'insufficiente apertura della tuba è ascrivibile a cause diverse e può essere temporanea (durante una flogosi delle prime vie aeree e del rinofaringe), recidivante (se le flogosi si ripetono per via di una alterata situazione immunitaria locale e generale), e persistente (grosse vegetazioni adenoidi, presenza di grave flogosi rinosinusale poliposa; processi neoplastici del rinofaringe o della tuba). Esistono alterazioni funzionali dovute alla particolare conformazione anatomica caratteristica di alcune razze; una ridotta apertura attiva della tuba è tipica dei pazienti con palatoschisi, che si riscontra anche nell'ipertrofia notevole delle tonsille. Le ridotte dimensioni del rinofaringe potrebbero costituire un fattore favorente.

Per prevenire e trattare l'alterata funzionalità della Tuba di Eustachio e le conseguenti forme morbose, sono stati studiati vari metodi per compensare l'insufficiente ventilazione dell'orecchio medio.

**Manovra di Valsalva, 18° secolo:** consiste nel tappare le narici e comprimere il fiato fino a percepire il caratteristico click nell'orecchio. La pressione è generata dall'espiazione forzata contro il naso e la bocca chiusi, obbligando, così, l'aria a passare attraverso la Tuba di Eustachio per compensare la pressione nell'orecchio medio. La manovra di Valsalva non è fisiologica, può provocare un trauma timpanico, è difficile da valutare nella sua corretta applicazione e soprattutto non può né regolare né quantificare lo sforzo esercitato.

**Manovra di Politzer, 1869:** descritta nel 1909 sul suo "Textbook of the Diseases of the Ear, for Students and Practitioners". La manovra di Politzer consiste in un trattamento insufflatorio dove l'aria è forzata ad alta pressione nel naso, per mezzo di una pompa manuale collegata ad un'oliva nasale, mentre il paziente deglutisce per facilitare l'apertura della Tuba.

La manovra di Politzer è stata usata con successo per molti anni nel trattamento delle Disfunzioni Tubariche, ma a causa del dolore provocato dall'improvviso aumento di pressione endotimpanica, non è molto gradita al paziente. Anche la manovra di Politzer non è fisiologica perché deve essere affidata allo specialista e necessita di un apposito strumentario. La manovra può provocare un trauma timpanico, è difficile da valutare nella sua corretta applicazione e non si può regolare lo sforzo esercitato. Per ultimo, non può essere condotta a livello domiciliare.

**Manovra di Toynbee, 1860:** costituisce l'inverso della Manovra di Valsalva e consiste nella deglutizione a bocca e naso chiusi; ciò determina una sensazione di "pienezza auricolare" erronea-

mente attribuita dall'Autore ad un aumento della pressione rino-faringea determinata dalla chiusura del velo palatino. Politzer ha dimostrato che tale fenomeno è da attribuirsi alla diminuzione di pressione che avviene, dopo il rilasciamento del velo, per la penetrazione di aria nell'esofago.

**Metodo Otovent:** per ovviare a questi inconvenienti, lo svedese Stangerup, nel 1993, ha studiato e sviluppato un nuovo metodo di autoinsufflazione per mezzo di un palloncino calibrato di lattice per uso medico (Otovent) che deve essere gonfiato con il naso attraverso una cannula nasale.

Otovent favorisce la giusta compensazione pressoria dell'orecchio medio, assicurando il buon funzionamento del sistema di trasmissione timpano-ossiculare e una adeguata ventilazione della cassa del timpano.

Il dispositivo agisce introducendo aria dalle narici verso la volta del rinofaringe dove è situato l'orifizio della Tuba di Eustachio. La massa e la pressione dell'aria sono adeguate e sufficienti a vincere la tensione superficiale delle pareti tubariche. Infatti durante la fase di gonfiaggio del palloncino si esercita una pressione positiva di 60 hPa. Se questa pressione non riesce a equilibrare la pressione nell'orecchio medio l'insufflazione può essere seguita immediatamente da una deglutizione. Durante la fase di sgonfiamento del palloncino la pressione nel nasofaringe è di circa 40 hPa che in combinazione con la possibile apertura attiva durante la deglutizione può equilibrare la pressione dell'orecchio medio. Il Metodo Otovent, diversamente dalle altre manovre, esercita una pressione fisiologica, non è doloroso, è facile da valutare nella sua corretta applicazione (il palloncino deve assumere le dimensioni di un pompelmo), non necessita del medico e può essere impiegato tranquillamente a casa. In anni recenti, anche la scuola italiana ha confermato l'efficacia del Metodo Otovent attraverso la pubblicazione di una ricca messe di positivi risultati clinici.

## 2) Funzioni della Tuba di Eustachio: drenaggio dell'orecchio medio

La base morfologica per considerare la Tuba di Eustachio come un tubo di drenaggio è la presenza di cellule secretive nella cavità timpanica e nella tuba stessa. Il sistema mucociliare effettua il drenaggio del muco dalla cavità timpanica, una delle più importanti funzioni della Tuba di Eustachio. Le ciglia vibrano con moto diretto verso la parte nasale della faringe, così da provocare un flusso mucoso nella stessa direzione. Inoltre, i movimenti ciliari sul film mucoso possono contribuire ad instaurare, in certe condizioni, pressioni negative intratimpaniche. La capacità della tuba di drenare il muco è influenzata dall'attività delle ciglia, dalla gravità terrestre, dal gradiente di pressione d'aria sulla tuba e dalla viscosità.

È probabile che l'alterazione dell'equilibrio del drenaggio mucoso giochi un ruolo significativo nello sviluppo e nella persistenza delle malattie dell'orecchio medio. Il mancato drenaggio dell'essudato dell'orecchio medio, che può instaurarsi a causa della stenosi tubarica da edema della mucosa, determina il verificarsi di una pressione negativa nell'orecchio medio. Questo meccanismo patogenetico viene attualmente ritenuto più importante dell'ostruzione tubarica causata dalla presenza di strutture occludenti il rinofaringe come le vegetazioni adenoidi, i polipi coanali o il carcinoma del rinofaringe.

### 3) Funzioni della Tuba di Eustachio: protezione dell'orecchio medio

La Tuba di Eustachio è normalmente chiusa per la maggior parte del tempo. In questo stato protegge l'orecchio medio dalle variazioni di pressione aerea e sonora che avvengono respirando e parlando. Comunque, quando la pressione d'aria nel nasofaringe supera certi limiti, la tuba si apre.

### Effetti sulla funzionalità della Tuba di Eustachio

La funzionalità della Tuba di Eustachio è soggetta all'età e alla pressione venosa.

Per quanto riguarda l'età, le variazioni morfologiche della Tuba di Eustachio, con il progredire degli anni, portano ad un significativo miglioramento della sua funzionalità.

La pressione venosa può influire negativamente sulla funzionalità tubarica. Molti ricercatori hanno dimostrato una diminuzione della pervietà della Tuba di Eustachio durante le infezioni respiratorie delle vie superiori.

### Obiettivo dello Studio

In questo lavoro abbiamo voluto studiare le patologie più interessanti e le relative soluzioni allopatriche e fisioterapiche. Abbiamo preso, perciò, in considerazione tre tipi di terapia diversa:

1. ginnastica tubarica col Metodo Otovent,
2. terapia aerosolica nasale mediante cortisonico, antistaminico ed antibiotico,
3. ginnastica tubarica col Metodo Otovent integrato da terapia inalatoria nasale mediante cortisonico ed antistaminico, valutando i gruppi omogenei (ognuno di 15 pazienti) mediante test di funzionalità tubarica prima, durante e dopo terapia.

### Materiali e Metodi

Sono state usate le seguenti modalità di indagine:

- Test di funzionalità tubarica a timpano integro. Il timpanogramma di tipo "A" di Jerger, se da una parte indica l'esistenza di un normale livello di pressione endotimpanica, dall'altra non esclude l'esistenza di una disfunzione tubarica latente che può palesarsi in particolari condizioni (decollo - atterraggio aereo; salita ad elevate altitudini, eccetera). È esperienza clinica comune, infatti, il riscontro di pazienti che, pur normoacusici, lamentano sintomi riferibili a una disfunzione tubarica quali senso di orecchio chiuso, acufeni, udito fluttuante a seguito di atti fisiologici come la deglutizione o lo sbadiglio. In questi pazienti non è sufficiente il normale studio timpanometrico e si impone una valutazione dinamica più approfondita e specifica mediante l'esecuzione di prove di funzionalità tubarica. Tali prove avvengono mediante la determinazione del livello di pressione endotimpanica. Una volta determinata la curva di base dell'orecchio medio, si invita il soggetto in esame a realizzare (3-6) deglutizioni a narici chiuse. Al termine di queste si ripete l'esame timpanometrico e si determina il valore di pressione endotimpanica. Poiché la manovra di Toynbee realizza, in condizioni di normale funzione tubarica, una depressione endotimpanica dell'ordine di -100, -200 millimetri di H<sub>2</sub>O,

si potrà successivamente testare la capacità di ritornare ai valori di base mediante successive deglutizioni e ripetute valutazioni timpanometriche. Lo stesso procedimento verrà quindi utilizzato per la manovra di Valsalva (espirazione forzata a glottide chiusa) che comporterà, questa volta, un aumento della pressione endotimpanica. Anche in questo caso, dopo aver quantificato l'incremento pressorio mediante timpanometria, si inviterà il paziente a normalizzare i valori di pressione endotimpanica con alcuni atti di deglutizione. Il riscontro di una risposta positiva alle prove di Toynbee e di Valsalva è segno di una efficiente funzione tubarica.

- Sono stati adoperati i seguenti impedenzometri: Amplaid 720 e Elettroacustic 728 Z.
- È stata valutata la correttezza delle pressioni generate da Otovent testando sino a + 760 mm di H<sub>2</sub>O la resistenza del palloncino. Ciò perché il livello pressorio di apertura della tuba durante le infezioni respiratorie si attesta intorno ai 500-550 mm di H<sub>2</sub>O. Tale premessa è del tutto teorica, perché, se da un lato sappiamo a quanto può arrivare la pressione di gonfiaggio del palloncino alla cannula di Otovent, dall'altro non siamo in grado di quantificare le pressioni in gioco a livello del rinofaringe durante l'applicazione di Otovent.
- Sono state valutate 45 persone di età compresa tra i 18 e i 52 anni (età media 29 anni), di cui 26 donne e 19 uomini, che presentavano un timpanogramma tipo "A" di Jerger (con picco compreso tra -50/+50 ml di H<sub>2</sub>O e 50/150 cc), ma con test di funzionalità tubarica alterato.
- I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi il più possibile omogenei: primo gruppo (9 donne e 6 uomini) età media 31 anni; secondo gruppo (9 donne e 6 uomini) età media 29 anni; terzo gruppo (8 donne e 7 uomini) età media 28 anni.
- Il primo gruppo è stato trattato solo mediante fisioterapia con Otovent eseguita a cicli (3 volte al giorno per 20 giorni); il secondo gruppo è stato trattato due volte al dì per 20 giorni mediante aerosol terapia nasale con: Betometasone 0,3 cc + Clorfeniramina 0,2 cc + Lincomicina 600 mg 0,5 cc; il terzo gruppo ha eseguito terapia inalatoria mediante spray due volte al dì per 20 giorni con: Betometasone e Clorfeniramina subito seguito da ginnastica tubarica mediante Otovent.

### Risultati

Inizialmente tutti i 45 pazienti presentavano un'alterazione del test di funzionalità tubarica, sia alla manovra di Toynbee, che a quella di Valsalva.

A dieci giorni dal reclutamento:

*nel primo gruppo*, 11 soggetti presentavano alterazioni al test di funzionalità tubarica sia alla manovra di Toynbee che a quella di Valsalva, 3 soggetti mostravano alterazioni al test di funzionalità tubarica solo alla manovra di Toynbee e 1 soggetto aveva test di funzionalità tubarica nella norma;

*nel secondo gruppo*, 12 soggetti presentavano alterazioni al test di funzionalità tubarica sia alla manovra di Toynbee che a quella di Valsalva e 3 soggetti mostravano alterazioni al test di funzionalità tubarica solo alla manovra di Toynbee;

*nel terzo gruppo*, 9 soggetti presentavano alterazioni al test di

funzionalità tubarica sia alla manovra di Toynbee che a quella di Valsalva, 2 soggetti mostravano alterazioni al test di funzionalità tubarica solo alla manovra di Toynbee e 4 soggetti avevano test di funzionalità tubarica nella norma.

A 20 giorni dal reclutamento:

*nel primo gruppo*, 2 soggetti presentavano alterazioni al test di funzionalità tubarica sia alla manovra di Toynbee che a quella di Valsalva, 2 soggetti mostravano alterazioni al test di funzionalità tubarica solo alla manovra di Toynbee e 11 soggetti avevano test di funzionalità tubarica nella norma;

*nel secondo gruppo*, 1 soggetto presentava alterazioni al test di funzionalità tubarica sia alla manovra di Toynbee che a quella di Valsalva, 3 soggetti mostravano alterazioni al test di funzionalità tubarica solo alla manovra di Toynbee e 11 soggetti avevano test di funzionalità tubarica nella norma;

*nel terzo gruppo*, 1 soggetto presentava alterazioni al test di funzionalità tubarica sia alla manovra di Toynbee che a quella di Valsalva, 2 soggetti mostravano alterazioni al test di funzionalità tubarica solo alla manovra di Toynbee e 12 soggetti avevano test di funzionalità tubarica nella norma.

## Conclusioni

La ginnastica tubarica, eseguita col Metodo Otovent, è risultata essere una terapia efficace per il recupero della normale funzionalità tubarica in pazienti con patologie ostruttive della Tuba di Eustachio, che ha dato risultati in tempi brevi ancor più se associata a cortisonici ed antistaminici. L'aggiunta di antibiotici, come terapia locale, non ha comportato un significativo miglioramento della funzionalità tubarica. I miglioramenti raggiunti sono stati mantenuti ripetendo periodicamente il trattamento col Metodo Otovent.

## Bibliografia su Otovent

- Blanshard J.D., Maw A.R., Bawden R. - Conservative treatment of otitis media with effusion by autoinflation of the middle ear. *Clin Otolaryngol* 1993; 18: 188-192.

- Leunig A. et al. - Middle ear ventilation with the Otovent latex membrane system. *Laryngorhinotologie* 1995; 74: 352-354.

- Passali D., Tos M. - New perspectives in the treatment of tubal dysfunction. *Proceedings of the 4th International Conference on Pediatric E.N.T., Siena, Italy, October 2-5, 1996.*

- Stangerup S.E. et al. - Treatment with the Otovent device in tubal dysfunction and secretory otitis media in children. *Ugeskr Laeger* 1991; 153: 3008-3009.

- Stangerup S.E. et al. - Barotitis in children after aviation; prevalence and treatment with Otovent. *J Laryngol Otol* 1996; 110: 625-628.

- Stangerup S.E. et al. - Barotrauma in children and adults after flying. Prevalence and treatment with Otovent. *Ugeskr Laeger* 1998; 160: 1794-1796.

- Stangerup S.E. et al. - Point prevalence of barotitis in children and adults after flight and effect of autoinflation. *Aviat Space Environ Med* 1998; 69: 45-49.

- Stangerup S.E., Sederberg-Olsen J., Balle V - Autoinflation as

a treatment of secretory otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 118: 149-152.

- Stangerup S.E., Tos M. - Tympanometry before, after the Valsalva Manoeuvre and after autoinflation with Otovent in different clinical groups. *3rd International Conference on Pediatric Otorhinolaryngology, Jerusalem, Israel, November 7-12, 1993.*

- Stangerup S.E., Tos M. - Autoinflation in the treatment of Eustachian tube dysfunction secretory otitis media and its sequelae. *Kyoto Satellite Symposium on Auditory System. Kyoto, Japan, April 5, 1993.*

- Suonpää J., Grønman R. - Nasal balloon as a treatment of Eustachian tube dysfunction. *The Finnish Weekly Doctor's Magazine, January 1993.*

- Porcu A., Tarantino V., Melagrana A. - L'autoinsufflazione tubarica nel trattamento dell'otite media acuta ricorrente nell'età pediatrica. *Otorinolaringologia* 1999; 49 (2): 83-85.

- Luppi M.P., Bergamini G., Monzani D., Strologo F. - La Rieducazione Tubarica: metodologia e risultati a breve e lungo termine. *Acta Phoniatica Latina* 2001; 23 (1): 25-44.

- "Esperienze Cliniche Italiane con Otovent". *Not Allergol* 2000; 19: 41-57.

# DOWN

How to make the most of your day



1. ...

# XXII CONGRESS OF THE EUROPEAN ACADEMY OF ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY

Allergy as a Global Problem



## EAACI 2003

Parigi, 7-11 giugno 2003



Con questi brevi report la allergologia pratica, quella di tutti i giorni, si racconta attraverso le reali esperienze cliniche di allergologi col camice. Con i poster che hanno presentato al Congresso dell'European Academy of Allergy and Clinical Immunology di Parigi, alcuni allergologi hanno voluto illustrare quanto osservano nella loro professione quando sottopongono i pazienti a Immunoterapia Sublinguale con Allergoide.

Che cosa, infatti, induce ad impiegare l'Allergoide Sublinguale per i propri pazienti?

Uno dei motivi è l'ottima tollerabilità gastrica confermata, sul piano pratico, dalla totale assenza di sintomi gastrointestinali.

Un altro motivo è la migliore tollerabilità, dell'Allergoide Sublinguale, in confronto ai normali allergeni sublinguali che hanno invece provocato alcuni sintomi locali, in uno schema di somministrazione ultra rapida, di 24-30 minuti.

Un altro fattore di scelta si può ascrivere al significativo miglioramento dell'ostruzione nasale in bambini trattati con Allergoide Sublinguale, a vantaggio della qualità di vita loro e dei loro genitori.

Un'ulteriore motivazione all'impiego dell'Allergoide Sublinguale è la sensibile riduzione non solo dei sintomi ma anche del consumo di farmaci da parte del paziente rinitico allergico agli acari, dopo un anno e mezzo di trattamento con Lais.

M.R.

## SICUREZZA DI UNA IMMUNOTERAPIA SUBLINGUALE ULTRARAPIDA (24-30 MINUTI) IN PAZIENTI CON RINITE ALLERGICA E/O ASMA

ROSSI R.E. - MONASTEROLO G.

Allergy Unit, National Health Service, Regione Piemonte  
\* Laboratorio Analisi, Ospedale S.S. Trinità, Fossano

### Premesse

La sicurezza dell'immunoterapia sublinguale (SLIT) è stata dimostrata nei pazienti allergici ma soltanto un'indagine ha valutato la incidenza di reazioni immediate in pazienti allergici dopo un regime ultrarapido impiegando diversi preparati commerciali di allergeni per la SLIT.

### Metodi

Ottantasei pazienti hanno preso parte alla indagine di somministrazione ultrarapida della SLIT specifica per il trattamento della rinite IgE mediata e/o dell'asma IgE-mediato. La fase induttiva della terapia ultra-rapida è stata effettuata somministrando dosi crescenti sia di diversi estratti allergenici nativi (Staloral 300, Stallergènes Antony, Francia; Pangramin, Alk-Abellò, Madrid, Spagna; Anallergo, Firenze, Italia) oppure di un Allergoide monomero (Lais, Lofarma, Milano, Italia) ogni sei minuti (figura 1). La dose cumulativa di estratto dopo trenta minuti era di molte volte superiore rispetto a quella somministrata nella fase induttiva della immunoterapia sottocutanea

(range 4,7/60 µg dell'allergene maggiore).

### Risultati

Tutti i pazienti hanno ben tollerato il trattamento. Tra i tredici pazienti trattati con la prima delle due SLIT sono stati osservati sintomi locali lievi (prurito nella cavità orale), che scomparivano spontaneamente con l'aumentare delle dosi. Con le altre SLIT non sono stati osservati effetti collaterali. Un paziente asintomatico durante i 24 minuti iniziali del periodo induttivo ha avuto prurito della cavità orale pochi minuti dopo l'assunzione di 1 ml di estratto allergenico di acari, 14 giorni più tardi nel corso della fase di mantenimento.

### Conclusioni

Come già riportato in precedenza, non sono state osservate reazioni immediate gravi dopo la somministrazione sublinguale di una dose induttiva in un ristretto periodo di tempo, dimostrando così l'ottima sicurezza della terapia SLIT ultrarapida.

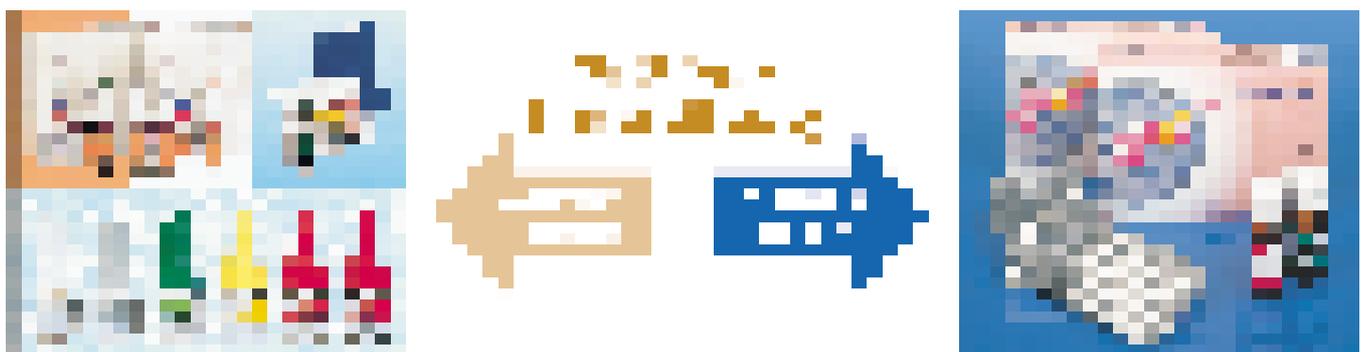


Figura 1: Sicurezza della immunoterapia sublinguale ultrarapida in pazienti con rinite allergica e/o asma

INCREMENTAL DOSING	STALORAL 300 300IR/ML	PANGRAMIN 1000 STU/ML	ANALLERGO SLIT 10,000 U.RAST/ML	LAIS TABLETS
0 min	100 µl	1 drop	1 drop	100 AU
6 min	200 µl	2 drops	2 drops	300 AU
12 min	400 µl	4 drops	4 drops	600 AU
18 min	800 µl	8 drops	8 drops	1000 AU
24 min	1000 µl	12 drops	12 drops	2000 AU
30 min	-	20 drops	20 drops	-

# EFFICACIA DELLA IMMUNOTERAPIA SUBLINGUALE CON ALLERGOIDE IN BAMBINI CON RINITE ALLERGICA DA ACARI: UN ANNO DI VALUTAZIONI RINOMANOMETRICHE

ONORATO J. - BERETTA S. - BARDELLI C. - MAGGI P.

Ospedale Sacco, Dipartimento di Pediatria, Milano

## Premesse

L'immunoterapia sublinguale (SLIT) è un trattamento sicuro ed efficace per le malattie allergiche, per asma e rinite. Tra i sintomi della rinite allergica la ostruzione nasale è uno dei più disturbanti.

## Scopo dell'indagine

Valutare l'efficacia della SLIT sulla ostruzione nasale in bambini con rinite allergica da acari mediante rinomanometria anteriore dopo un anno di trattamento con immunoterapia sublinguale con Allergoide.

## Metodi

La diagnosi di rinite allergica è stata fatta in base al Prick test cutaneo ed alla determinazione delle IgE, totali e specifiche, e a strisci nasali per la determinazione degli eosinofili. Il grado di ostruzione nasale è stato valutato con una determinazione rinomanometrica computerizzata. Un programma con immunoterapia sublinguale con allergoide per l'acaro di casa è stato iniziato quando è stato possibile porre una diagnosi definitiva. Sono stati impiegati 28 bambini sani, di età omogenea, per la valutazione rinomanometrica. I risultati della valutazione rinomanometrica sono stati espressi come flusso nasale totale e/o resistenza nasale totale. I bambini sono stati monitorati ogni tre mesi con valutazione clinica e ogni sei mesi con valutazione rinomanometrica anteriore. È stato loro richiesto di completare il diario giornaliero per la registrazione dei sintomi (starnuti, prurito, ostruzione) e l'impiego di farmaci (antistaminici e/o steroidi inalati per via nasale). Questi farmaci sono stati sospesi almeno una settimana prima dell'esecuzione dei test rinomanometrici.

## Risultati

32 bambini (M/F 22/10; età media  $8,9 \pm 3$  anni) con sensibilizzazione clinicamente attiva verso gli acari sono stati introdotti nella sperimentazione. Al momento dell'inizio della sperimentazione il flusso totale nasale e la resistenza nasale erano statisticamente differenti nella rinite allergica (flusso nasale  $163 \pm 87$ , resistenza nasale  $1,4 \pm 0,9$ ) in confronto ai controlli (flusso nasale  $414 \pm 94$ , resistenza totale nasale  $0,4 \pm 0,1$ ) ( $p < 0,0001$ ). Nella rinite allergica, dopo un monitoraggio di sei

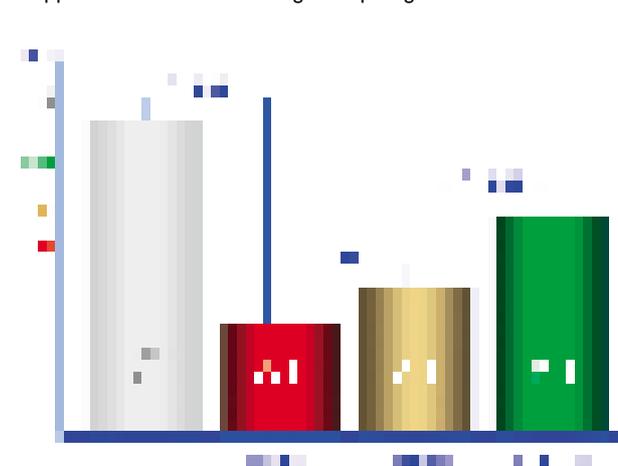
mesi, il flusso nasale ( $231 \pm 89$ ) e la resistenza nasale ( $0,9 \pm 0,5$ ) non erano migliorati significativamente in paragone ai valori base. Al contrario, dopo dodici mesi di monitoraggio, il flusso ( $264 \pm 86$ ) e la resistenza ( $0,7 \pm 0,3$ ) hanno dimostrato un miglioramento significativo paragonati ai valori di base ( $p < 0,007$ ). Inoltre è stata osservata una riduzione significativa, dal punto di vista clinico, ma non statistico, dei sintomi e dell'impiego di farmaci nello stesso intervallo di tempo. Il conteggio degli eosinofili nasali diminuiva durante il trattamento, anche se non in una maniera significativa.

## Conclusioni

I nostri dati suggeriscono che la rinomanometria anteriore costituisce un mezzo utile per monitorare l'ostruzione nasale nei bambini allergici e che le sue variazioni potrebbero aiutare a monitorare la evoluzione della malattia. Il trattamento immunoterapico sublinguale con Allergoide, protratto per un anno, non migliora soltanto la ostruzione nasale nei bambini con rinite allergica da acari, ma può avere anche un effetto benefico sulla qualità di vita dei pazienti.

**Figura 1: Miglioramento del flusso totale nasale dopo immunoterapia con Allergoide sublinguale**

Gruppo trattato con rinite allergica in paragone ai controlli sani



## TOLLERANZA DELLA IMMUNOTERAPIA CON ALLERGOIDE SUBLINGUALE

MELCHIORRE A.

Azienda Ospedaliera Desenzano del Garda, U.O.S. Dipartimento di Allergia - Desenzano del Garda - Brescia

### Premessa

Mentre la sicurezza e l'efficacia della immunoterapia sublinguale (SLIT) sono accertate, la tolleranza è ancora controversa data la possibile comparsa di sintomatologia orale e gastrica. Lo scopo di questa indagine è stato quello di studiare la tolleranza di un Allergoide per SLIT.

### Metodi

Sono stati inclusi nello studio 80 pazienti sofferenti di asma e/o rinite stagionale o perenne. 12 pazienti erano asmatici, 45 rinitici e 23 soffrivano di ambedue le patologie, asma e rinite. Tutti i pazienti sono stati trattati con allergoide SLIT in compresse per due anni, e la somministrazione è stata realizzata in base alla posologia suggerita nelle istruzioni allegate al prodotto.

### Risultati

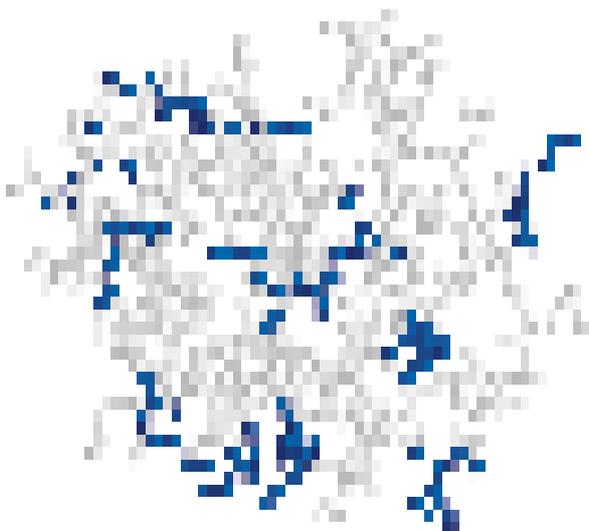
Non si è mai verificata una interruzione del trattamento con Allergoide SLIT a causa di effetti collaterali. In 5 casi (molti dei quali erano bambini) il trattamento veniva temporaneamente

interrotto a causa di episodi intercorrenti di affezioni infiammatorie. Non si sono verificati problemi alla ripresa della terapia. Soltanto in un caso di ricaduta di rinite e/o sintomatologia asmatica è stato necessario somministrare antistaminici o steroidi nasali topici. Non sono stati riscontrati effetti collaterali significativi in questi due anni, però è stata osservata una lieve astenia immediatamente dopo la somministrazione e rinite, soprattutto nei pazienti allergici all'Ambrosia.

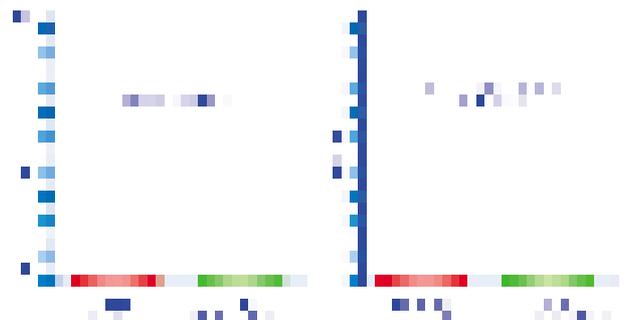
### Conclusioni

A differenza di quanto riportato dalla letteratura è stata osservata un'ottima tollerabilità gastrica e l'assenza di reazioni sistemiche con la Immunoterapia sublinguale con Allergoide. Questi dati sono particolarmente importanti poichè l'impiego dell'allergoide SLIT è suggerito soprattutto nei bambini. Per quanto riguarda l'efficacia tutti i pazienti hanno mostrato, dopo due anni di trattamento, un miglioramento significativo che si evidenziava con una riduzione dell'asma e/o dei sintomi rinitici e del consumo dei farmaci.

**Figura 1: Modello molecolare dell'Allergoide sublinguale per immunoterapia specifica**



**Figura 2: Tolleranza gastrica per l'Allergoide SLIT in pazienti trattati con Allergoide SLIT in compresse**



## IMMUNOTERAPIA SUBLINGUALE CON ALLERGOIDE IN UN CASO DI RISPOSTA IgE LOCALIZZATA

### Descrizione di un caso clinico

GEMIGNANI C. - TURATELLO F. - BORDIN A. - CIRILLI T. - MARCER G.

Dipartimento di Medicina e Sanità Ambientale, Università di Padova

#### Premessa

La mucosa nasale è uno dei luoghi dove avviene la produzione delle IgE specifiche. Una produzione locale di IgE limitata all'organo bersaglio potrebbe spiegare le discrepanze tra sensibilizzazione e malattia, come si verifica nei pazienti con Prick test cutanei e IgE sieriche specifiche negativi ma con test di provocazione nasale specifico positivo.

#### Descrizione del caso

Un uomo di razza bianca, 39 anni di età, ci aveva richiesto una visita perchè soffriva di rinite perenne vasomotoria da due anni. I sintomi rinitici peggioravano dopo esposizione alla polvere di casa.

#### Metodi

In occasione della prima visita sono stati eseguiti i Prick test cutanei verso allergeni comuni e la ricerca delle IgE specifiche nel siero (CAP System, Metodo FEIA).

E' stato eseguito un test di provocazione nasale specifica a concentrazioni crescenti, da 5 a 160 UA, di una miscela di

*Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae* in polvere somministrata ogni 20 minuti.

E' stata impiegata una capsula di lattosio come controllo negativo, spruzzata in una narice, prima di iniziare il challenge. La resistenza aerea nasale è stata misurata con la rinomanometria anteriore.

Per ogni challenge è stata fissata una valutazione dei sintomi (starnuti, prurito, rinorrea). Il paziente è stato trattato con immunoterapia sublinguale usando un allergoide monomero in compresse.

#### Risultati

Durante la prima visita i Prick test cutanei e le IgE sieriche specifiche per gli allergeni comuni erano negativi. La rinoscopia ha messo in evidenza una mucosa pallida con secrezione acquosa in ambedue le narici.

E' stato eseguito un test di provocazione nasale specifico con acari osservando un notevole aumento della resistenza (>50%) e della sintomatologia nasale con una dose di 5 UA. Non è stata osservata una risposta tardiva alla quarta e sesta ora dopo il challenge. In base alla anamnesi e al test di provocazione nasale, il paziente è stato trattato con immunoterapia sublinguale (SLIT) usando un allergoide monomero in compresse.

I valori dei sintomi e dei farmaci sono stati riportati su un diario mensile dal paziente, che non aveva seguito nessuna profilassi ambientale. Diciotto mesi più tardi abbiamo rivalutato il paziente, che non aveva presentato effetti collaterali durante l'immunoterapia con SLIT ma la cui sintomatologia era migliorata in maniera da ridurre sostanzialmente il consumo dei farmaci. I Prick test cutanei e le IgE sieriche specifiche erano sempre negativi ma il test di provocazione nasale presentava un lieve, ma significativo, aumento della dose soglia (20 UA) senza sintomatologia clinica.

#### Conclusioni

Il test di provocazione nasale specifico identifica la sensibilizzazione ad un allergene che non può essere evidenziata dai procedimenti diagnostici convenzionali, come il Prick test cutaneo, e la ricerca delle IgE sieriche specifiche, quando una reazione IgE-mediata è ristretta all'organo bersaglio.

L'immunoterapia sublinguale con allergoide conferma la sua efficacia anche nel caso riportato.

Figura 1: *Dermatophagoides pteronyssinus*



CONGRESSI CONVEGNI E COMUNICAZIONI VARIE

## CALENDARIO DEI CONGRESSI

---

**NOVITA' IN TEMA DI  
CONGIUNTIVITI ALLERGICHE  
IN ETA' PEDIATRICA**


---

9 maggio 2003  
Sestri Levante (Genova)  
Italia  
*Segreteria:* Eurosymposia. Tel. 06 6869644. E-mail:  
eurosymposia@flashnet.it

---



---

**INCONTRI DI AGGIORNAMENTO  
IN PEDIATRIA**


---

15 - 18 maggio 2003  
Tropea (Vibo Valentia)  
Italia  
*Segreteria:* Brumarton Enterprise srl, via Umbria 1, 74100 Ta-  
ranto. Tel. 099 7354333. Fax 099 7363399. E-mail:  
congressi@brumarton.it. www.brumarton.it

---



---

**\* CORSO DI RINOALLERGOLOGIA  
PRATICA**


---

19 - 20 maggio 2003  
Siena  
Italia  
*Segreteria:* Policlinico "Le Scotte", Istituto di Discipline ORL,  
viale M. Braccia, 53100 Siena

---



---

**II GIORNATE TIRRENICHE  
DI ALLERGOLOGIA**


---

22 - 24 maggio 2003  
Oasi di Kufra - Sabaudia  
Italia  
*Segreteria:* iDea Congress, via della Balduina 260, 00136  
Roma. Tel. 06 35402148. Fax 06 35402151. E-mail:  
info@ideacpa.com. www.ideacpa.com

---



---

**2nd NATIONAL CONFERENCE  
SIICA**


---

29 - 31 maggio 2003  
Verona  
Italia  
*Segreteria:* Prof. Silvano Sozzani. Istituto di Ricerche  
Farmacologiche "Mario Negri", via Eritrea 62, 20157 Milano.  
Tel. 02 39014483-030- 3717282. Fax 02 39014596. E-mail:  
sozzani@marionegri.it

---



---

**XXII CONGRESS EAACI 2003**


---

7 - 11 giugno 2003  
Parigi  
Francia  
*Segreteria:* Congrex Sweden AB, P.O.Box 5619. 11486  
Stockholm, Sweden. Tel. 004684596600. Fax 0046866191250.  
E-mail: eaaci2003@congrex.se

---



---

**\* ALLERGIE E ASMA  
Un problema per 12 milioni di persone in Italia**


---

13 - 14 giugno 2003  
Prato  
Italia  
*Segreteria:* D.G.M.P. srl, via Carducci 62E, 56010 Ghezzano,  
Pisa. Tel. 050 879740. Fax 050 879812. E-mail: info@incor.it

---



---

**ENDOSCOPY IN THE UPPER AND  
LOWER AIRWAYS DISEASES**


---

18 - 21 giugno 2003  
Ancona  
Italia  
*Segreteria:* Triumph Congress, via Lucilio 60, 00136 Roma. Tel.  
06 355301. Fax 06 35530235. E-mail:  
endoscopy2003@gruppotriumph.it

---

**5° Convegno Nazionale di Aggiornamento in Pediatria  
PEDIATRIA CALABRIA 2003**

25 - 27 giugno 2003  
Capo Rizzuto (Crotone)  
Italia

*Segreteria:* iDea Congress, via della Balduina 260, 00136 Roma.  
Tel. 06 35402148. Fax 06 35402151. E-mail: info@ideacpa.com.  
www.ideacpa.com

**XVII WORLD ASTHMA CONGRESS**

5 - 8 luglio 2003  
San Pietroburgo  
Russia

*Segreteria:* Fargo International Meeting & Convention, via  
Pietro Maroncelli 44/46, 50136 Firenze. Tel. 055 600555. Fax  
055 609078. E-mail: franco.cambria@fargointernational.it

**\* 2nd PROBIOTICS & PREBIOTICS  
NEW FOODS**

7 - 9 settembre 2003  
Roma  
Italia

*Segreteria:* iDea Congress, via della Balduina 260, 00136 Roma.  
Tel. 06 35402148. Fax 06 35402151. E-mail:  
m.campoli@ideacpa.com. www.ideacpa.com

**WORLD ALLERGY CONGRESS ICACI**

7 - 12 settembre 2003  
Vancouver  
Canada

*Segreteria:* ICACI - World Allergy Organization, 611 East Wells  
Street, Milwaukee, WI 53202 (USA). Tel. 001 414 2761791.  
Fax 001 414 2762146. E-mail: congress@iaaci.org

**\* XLI CONGRESSO ADOI**

1 - 4 ottobre 2003  
Capri  
Italia

*Segreteria:* Itallymeeting s.r.l., corso Italia 261, 80067 Sorrento  
(Napoli). Tel 081 8073525 - 8772439. Fax 081 8071930. E-  
mail: itallymeeting@italymeeting.it. www.italymeeting.it

**\* IMMUNOTERAPIA DELLE  
ALLERGOPATIE RESPIRATORIE**

4 ottobre 2003  
Milano  
Italia

*Segreteria:* Centro Congressi San Raffaele, via Olgettina 58,  
20132 Milano. Tel. 02 26433700. Fax 02 26433754. E-mail:  
congress@spr.it

**\* FIRST NATIONAL MEETING AAITO**

9 - 11 ottobre 2003  
Palermo  
Italia

*Segreteria:* AC Eventop di Alba Cuticchio & C. s.a.s., via F.  
Petrarca 26, 90144 Palermo. Tel. 091 343300. Fax 091 7305315.  
E-mail: info@aceventop.com

**\* MALATTIE RESPIRATORIE:  
EPIDEMIA DEL TERZO MILLENNIO**

16 - 19 ottobre 2003  
Napoli  
Italia

*Segreteria:* Effetti Divisione Congressi, via Gallarate 106, 20151  
Milano. Tel. 02 3343281. Fax 02 38006761. E-mail:  
congressi&effetti.it. www.makevent.it

**\* AGGIORNAMENTI IN ALLERGOLOGIA**

16 ottobre 2003  
Cagliari  
Italia

*Segreteria:* SIMeL, Stefania Mereu. Tel. 070 539699 - 457101.  
Fax 070 454781. E-mail: allergie.aggiornamenti@email.it

**\* ALLERGIE PROFESSIONALI  
Protocolli diagnostici e terapeutici**

22 ottobre 2003  
Milano  
Italia

*Segreteria:* Gruppo Scientifico Studi e Ricerche. Tel. 02 2665330  
- 70631784. Fax 02 2363537. E-mail: gsirs@gsirs.org,  
convegni@gsirs.org. www.gsirs.org

---

**\* NOVITA' IN TEMA DI PNEUMOLOGIA  
ED ALLERGOLOGIA PEDIATRICA**

---

7 - 8 novembre 2003

Genova

Italia

*Segreteria:* iDea Congress, via della Farnesina 224, 00194 Roma.  
Tel. 06 36381573. Fax 06 36307682. E-mail:  
m.campoli@ideacpa.com. www.ideacpa.com

---

**\* ADVANCES IN PEDIATRIC ALLERGY**

---

14 - 15 novembre 2003

Ginevra

Svizzera

*Segreteria:* Conventus of Switzerland SA, Avenue de Sécheron  
14, CH-1202 Geneva. Tel. 0041 22 9068570. Fax 0041 22  
9068575. E-mail: congress@conventus-swiss.com

---

**\* DAM 6 - 2003**

---

19 - 21 novembre 2003

Milano

Italia

*Segreteria:* iDea Congress, via della Farnesina 224, 00194 Roma.  
Tel. 06 36381573. Fax 06 36307682. E-mail: info@ideacpa.com.  
www.ideacpa.com

---

**\* ANNUAL MEETING INTERASMA  
XI CONGRESS OF THE MOROCCAN  
SOCIETY OF ALLERGOLOGY AND  
CLINICAL IMMUNOLOGY**

---

27 - 30 novembre 2003

Marrakech

Marocco

*Segreteria:* Congress secretariat, BP 1754 Derb Ghallef 20100.  
Casablanca (Marocco). Tel e fax (212 22) 296850 - 222355.  
www.interasma-marrakech2003.ma

---



---

**\* URGENZE ED EMERGENZE  
ALLERGOLOGICHE**

---

12 - 13 dicembre 2003

Milano

Italia

*Segreteria:* via A. Basile 11, 89900 Vibo Valentia. Tel. 0963  
93357

---

**\* ALLERGY AND ECZEMA**

Dal mito alla realtà

---

22 - 24 gennaio 2004

Milano

Italia

*Segreteria:* M.C.A. Events Srl, via Aleardi 17, 20154 Milano.  
Tel. 02 34934404. Fax 02 34934397. E-mail:  
info@mcaevents.org. www.mcaevents.org

---

**XXIII CONGRESS EAACI 2004**

---

12 - 16 giugno 2004

Amsterdam

Olanda

*Segreteria:* Congrex Sweden AB, P.O.Box 5619. 11486  
Stockholm, Sweden. Tel. 0046 8 4596600. Fax 0046 8 66191250.  
E-mail: eaaci2004@congrex.se

---

**\* 12th INTERNATIONAL CONGRESS  
OF IMMUNOLOGY**

---

18 - 23 luglio 2004

Montréal

Canada

*Segreteria:* Immunology/FOCIS 2004, National Research  
Council Canada, Building M-19, Montreal Road, Ottawa,  
Ontario, Canada K1A 0R6. Tel. (613) 993 7271 - 993 7250. E-  
mail: immuno2004@nrc.ca. www.immuno2004.org

---

\* inserimenti nuovi

Канкьерд

С. 199. 1999.



С. 199. 1999.

С. 199. 1999.

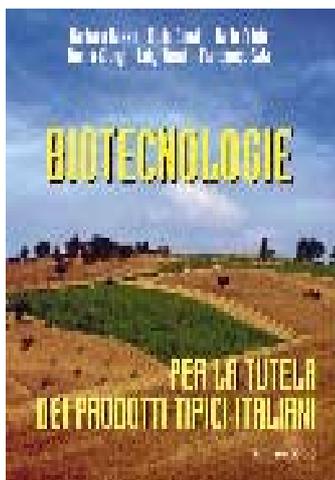
С. 199. 1999.

RECENSIONI LIBRARIE A CURA DI GIUSE VALCURONE

## BIOTECNOLOGIE PER LA TUTELA DEL PRODOTTI TIPICI ITALIANI

BARBARA BASSO - DARIO CASATI - DARIO FRISIO  
BENITO GIORGI - LUIGI ROSSI - FRANCESCO SALA

21mo Secolo s.a.s., 2003, p. 134, Euro 9,00



La querelle che rende difficile la diffusione europea dei prodotti OGM è sempre viva e *non sembra* ancora aver trovato una soluzione soddisfacente, anche se le ultime evoluzioni del problema (vedi recenti risoluzioni del Parlamento di Strasburgo) sembrano segnare qualche possibilità di apertura europea ai prodotti in questione. Forse l'opinione pubblica è sempre convinta che, nonostante le assicurazioni degli scienziati, le piante OGM non siano prive di rischi per

la salute umana e per l'ambiente.

Forse questa posizione preconettuale è motivata da una ignoranza di base del grande pubblico, innanzitutto relativa alla reale identità delle piante OGM e, di conseguenza, alla oculata valutazione dei rischi potenziali, tenendo conto sempre del fatto che il *rischio zero* non esiste in nessuna attività umana.

Il Prof. Sala e i suoi collaboratori con il recente volume "Biotecnologie - per la tutela dei prodotti tipici italiani" hanno cercato di fornire gli elementi di valutazione sulla importanza e gli impieghi potenziali delle piante OGM nel settore agricolo, in quello biomedico e in quello industriale. In un capitolo specifico due coautori, Casati e Frisio, hanno valutato gli aspetti economici e politici della piante OGM. La innovazione derivante dalla ricerca biotecnologica può essere ricondotta a tre categorie: di processo, di prodotto, di innovazione. Le piante OGM toccano questi ambiti, infatti modificano in qualche modo i processi produttivi, talvolta portano a prodotti nuovi, in qualche caso possono cambiare i modelli organizzativi. In tre tabelle gli autori forniscono:

- il quadro riassuntivo del danno economico, attuale e potenziale, nelle presenti condizioni di coltivazione in Italia;
  - il valore della produzione agricola che risulta dalle schede illustrative riportate nel libro in questione;
  - alcuni esempi di rilevanza economica in ambito locale.
- Le schede, che costituiscono la parte centrale del volume, prendono in esame l'identikit di alcuni portanti prodotti ortofrutticoli e, quasi come la soluzione di un rebus, offrono accanto alla soluzione classica del problema, che interessa le piante in questione (virosi, infezioni fungine, attacchi di

insetti), la soluzione biotecnologica.

Rossi e Giorgi esaminano, in un apposito capitolo, le basi scientifiche delle biotecnologie cellulari: clonazione vegetale, propagazione meristemica, coltura di embrioni immaturi o difettosi, induzione di piante aploidi, ibridazione somatica, conservazione del germoplasma.

Della ingegneria genetica delle piante sono considerate, in modo specifico, le metodologie (trasferimento genico mediato da *Agrobacterium*, trasformazione mediante bombardamento con microproiettili, isolamento e trasferimento dei geni, piante transgeniche, le piante transgeniche come biofabbriche per importanti prodotti terapeutici).

Interessanti sono le considerazioni relative alla richiesta di cibo e come potrà essere affrontata in futuro attraverso le biotecnologie convenzionali e quelle avanzate.

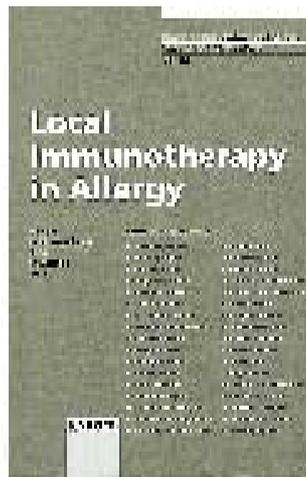
In conclusione gli Autori rivolgono alle Autorità Governative un appello per un impegno concreto per rilanciare la ricerca biotecnologica nel suo complesso e per chiarire se, al di là di ogni discussione, la libertà di ricerca, e in questo caso più specificamente riferita alle piante OGM, rappresenti un bene da tutelare e per cui battersi concretamente nell'interesse del Paese.

## LOCAL IMMUNOTHERAPY IN ALLERGY

UDO R. MARKERT - PETER ELSNER  
Editors

Chemical Immunology and Allergy.  
Editor: J. Ring, L. Adorini, C. Berek. Vol. 82

Karger AG, Basel, 2003, p.XII-140



Non sono trascorsi molti anni da quando le tecniche di somministrazione non iniettive si sono presentate sulla scena della terapia antiallergica. O meglio, alcuni isolati tentativi da parte dei singoli allergologi risalgono agli anni '60, ma è solo negli anni recenti che l'*establishment* ha ufficialmente accettato questa pratica, come dimostrano le recenti *Linee Guida* (es.ARIA).

Un importante riconoscimento ufficiale viene dalla Karger, che dedica un intero numero della sua prestigiosa collana "Chemical Immunology and

Allergy" alla "Local Immunotherapy in Allergy".

I 13 capitoli spaziano su tutti gli aspetti della immunoterapia locale: immunologici (immunità e tolleranza mucosale), clinici (ricongiuntivite, asma ed eczema), farmacocinetici.

La maggior parte delle 140 pagine del volume sono dedicate alla immunoterapia sublinguale, che come è noto è quella che oggi sta raccogliendo i maggiori consensi, ma anche la immunoterapia nasale viene trattata.

Un capitolo viene dedicato alla più recente delle *Linee Guida*, la WHO ARIA.

Infine concediamoci una punta di orgoglio nazionalistico. Tra i 34 autori che sono stati invitati dalla Karger a scrivere il libro, ben 17, cioè la metà, sono autori italiani.

Ciò è un riconoscimento alla ricchezza della produzione scientifica dei gruppi italiani nel campo della immunoterapia non iniettiva, iniziata coraggiosamente ancora quando questa pratica medica veniva vista con sospetto da alcuni illustri accademici, posizione che oggi ha avuto un viraggio di 180°.

---

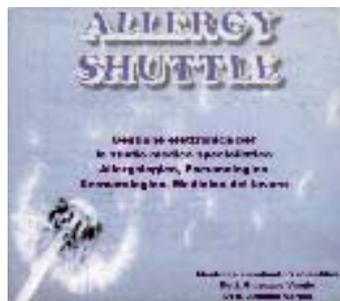
## ALLERGY SHUTTLE

Gestione elettronica per  
lo studio medico specialistico  
Allergologico, Pneumologico,  
Dermatologico, Medicina del Lavoro

---

*Ideatori e coordinatori scientifici*  
GIUSEPPE VARGIU - ARNOLDO VARGIU

---



Non occorre spendere parole sul ruolo che l'informatica sta assumendo in Medicina, come peraltro in tutti gli aspetti della nostra vita. La novità in campo allergologico ci viene dalla Sardegna (ricordo che questa è la patria di Tiscali) grazie al lavoro, geniale e creativo, di Giuseppe ed Arnoldo Vargiu, che sono accomunati sia dai legami di sangue

(sono padre e figlio) che dalla passione per la Allergologia. La novità si chiama Allergy Shuttle, ed è un programma per la gestione informatica della cartella clinica del paziente allergologico, pneumologico, dermatologico od occupazionale.

Il programma permette di realizzare le seguenti operazioni:

- inserimento dei dati anagrafici;
- inserimento dell'anamnesi pregressa e presente;
- inserimento guidato degli esami diagnostici in vivo (skin test, patch test, test di provocazione) ed in vitro;
- inserimento degli esami di laboratorio non allergologici (emocromo, ecc.);
- inserimento degli esami strumentali (spirometria, ECG, Rx, ecc.);

- compilazione delle terapie mediche, dei fogli riassuntivi di dimissione, delle relazioni cliniche;
- gestione degli schemi posologici di immunoterapia;
- visualizzazione e stampa di opuscoli informativi da consegnare al paziente (es. norme di prevenzione contro gli acari, informazioni utili al paziente allergico al nichel, schemi dietetici per l'allergia alimentare);
- elaborazioni statistiche di tutti i dati raccolti (sono possibili anche analisi statistiche complesse inviando i dati via internet, con quotazione personalizzata);
- aggiornamenti periodici on line.

Quali sono i vantaggi della gestione informatica della cartella clinica? Superate le prime incertezze, inevitabili di fronte ad un programma nuovo, c'è, rispetto alla versione cartacea, un certo risparmio di tempo nell'inserimento dei dati e soprattutto nella stampa della cartella o di sue parti.

Ma i vantaggi di sostanza sono i seguenti. In primo luogo la cartella informatica consente la realizzazione rapida di statistiche, ad esempio sulla prevalenza delle sensibilizzazioni, sui farmaci prescritti, sul trend dell'affluenza all'ambulatorio e sulle caratteristiche dei pazienti. Tutto questo si può ottenere in tempo reale, mentre con la versione cartacea occorre trascorrere lunghe ore o giorni in mezzo a raccoglitori pieni di polvere e magari anche di acari. L'altro vantaggio, forse il più importante, è che la cartella informatica rappresenta una "procedura operativa standard", che uniforma ed al tempo stesso documenta la gestione del malato da parte del medico. Sappiamo bene come oggi, in Medicina come in qualunque attività umana, la Qualità si raggiunge codificando ogni attività attraverso procedure. Non siamo ancora arrivati alla certificazione ISO degli ambulatori medici, ma penso che poco ci manchi. Questo è un primo passo.

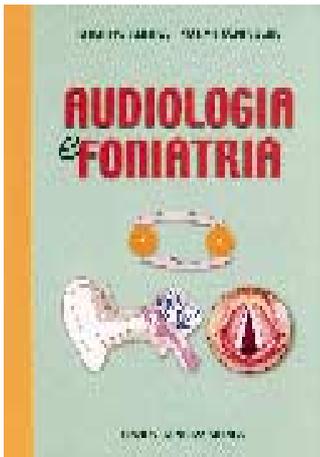
*Paolo Falagiani*

*Il CD può essere richiesto ai coordinatori scientifici  
(piazza Mons. Mazzotti 6, Sassari. Tel. 079 236910)*

## AUDIOLOGIA E FONIATRIA

ROBERTO ALBERA - OSKAR SCHINDLER

Edizioni Minerva Medica, Torino, 2003  
p. XII-267, Euro 24,00



A circa 50.000 anni a.C. si fa risalire, anche con riserve di approssimatezza, la comparsa dell'*Homo sapiens sapiens* e con lui la sua *abilità linguistica*, la *parola parlata*, la *musica*.

Il volume di Albera e coll. considera *solo* la comunicazione umana, intesa come qualsiasi forma di comunicazione esistente o effettuabile con qualsiasi tipo di *Homo sapiens sapiens*, adulto o in età evolutiva e in stati di coscienza alterata o incoscienza.

Dato che il nuovo ordinamento del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia con il raggruppamento Med/32, ha voluto unificare i capitoli di Audiologia e di Foniatria, gli Autori hanno realizzato questo accorpamento, ritenendo, giustamente, che esista una netta connessione tra la foniatria e le patologie delle funzionalità uditive e, rispettivamente, la comunicazione umana, e cercando di stabilire nessi più profondi tra le varie componenti nell'ambito di concetti filosofici che, di norma, non vengono presentati nelle Facoltà di Medicina.

Per affinità si è ritenuto opportuno aggiungere i capitoli relativi alla Vestibologia e alla Deglutologia, data la loro stretta affinità sia anatomo-funzionale che concettuale con Audiologia e Foniatria.

Una esauriente parte introduttiva affronta i concetti generali che sono alla base della comunicazione e gli aspetti filogenetici della funzione uditiva, vestibolare e del linguaggio con particolare attenzione alla evoluzione della comunicazione negli esseri viventi.

La parte clinica è stata sviluppata in modo originale e sintetico riassumendo per ogni patologia le caratteristiche che permettono di arrivare ad una diagnosi o ad una terapia.

Il volume è completato da un sintetico atlante di otoscopia.

L'indicazione più specifica per il volume è per gli studenti di Medicina e Chirurgia o per le Lauree Brevi, in Audiometria, Audioprotesi e Logopedia.

L'indicazione logicamente più allargata include i Medici specialisti in ORL, Audiologia e Foniatria e gli specializzandi in Audiologia e Foniatria.

## MALATTIE DELL'ORECCHIO

BRUCE BLACK

Edizione Italiana a cura di GIOVANNI RALLI

Edizioni Minerva Medica S.p.A., Torino, 2002, p. XI-115, Euro 14,00



Come afferma l'Autore nella introduzione il volume rappresenta l'evoluzione di ben vent'anni di lavoro: la rielaborazione della esperienza clinica otologica in questo periodo risulta da una stretta interazione tra specialista e medico di famiglia.

In considerazione del fatto che la biblioteca esistente sulle malattie otorinolaringoiatriche è attualmente assai ampia e, a volte quasi dispersiva, un volume come quello di Black, che adotta la sintesi come linea guida, si presenta parti-

colarmente interessante per permettere al discente di arrivare velocemente allo stato dell'arte.

Dopo una esauriente introduzione, con richiami anatomico-fisiologici e diagnostici sull'orecchio, vengono illustrate le principali malattie dell'orecchio a ciascuna delle quali è dedicato un capitolo specifico che tratta la presentazione clinica, la diagnosi e il trattamento, anche chirurgico.

Un capitolo è dedicato specificamente alla chirurgia di base.

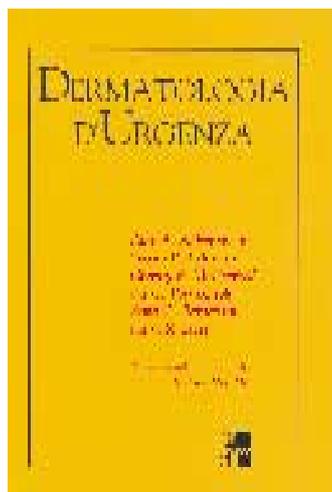
La trattazione è completata da un atlante otoscopico con immagini di ottima esecuzione ed è inoltre intervallata da disegni schematici di intelligente ed accurata realizzazione che facilitano il percorso cognitivo. Il manuale offre la possibilità di una rapida ed efficace consultazione e costituisce quindi un testo molto utile nella pratica quotidiana.

## DERMATOLOGIA D'URGENZA

ALAN B. FLEISCHER Jr. - STEVEN R. FELDMAN  
CHARITY F. McCONNELL - MARCO PETRAZZUOLI  
ASHA G. PARDASANI - MARK R. HESS

Edizione italiana a cura di STEFANO VERALDI

The McGraw-Hill Companies, Milano, 2003, p.VIII-292, Euro 55,00



Il titolo originale americano (Dermatologia d'Urgenza. Una guida rapida al trattamento) delinea con più accuratezza le finalità del volume, cioè una guida rapida ma esauriente all'intervento terapeutico precoce. Come sottolineato dal Prof. Caputo nella introduzione la Dermatologia d'Urgenza si inserisce molto bene nel contesto della dermatologia americana: il dermatologo è un internista che si occupa sia delle malattie primitive della pelle, sia delle manifestazioni esterne delle malattie internistiche. Nella

edizione italiana non sono state incluse malattie comprese in quella americana (ad es. vitiligine, ca. basocellulare) la cui trattazione non presenta caratteristiche di urgenza. I capitoli italiani si occupano secondo gli schemi classici (anamnesi, esame obiettivo, diagnosi, diagnosi differenziale e trattamento) delle singole patologie intese come interventi di urgenza. Il trattamento terapeutico è stato integrato, dove è sembrato opportuno, da alcuni suggerimenti terapeutici addizionali del curatore italiano. La iconografia è esauriente e precisa. Il manuale costituisce quindi un valido ausilio per l'attività terapeutica del dermatologo.

## MALATTIE DELL'APPARATO RESPIRATORIO

E. GRAMICCIONI - M. LOIZZI

Edizioni Minerva Medica, Torino  
2000, p. XIII-367, Euro 44,00



È noto l'incremento della morbosità per le malattie dell'apparato respiratorio e, più specificamente, per alcune forme morbose come l'asma, la BCPO, le neoplasie. Inoltre l'asma e le BCPO hanno assunto il carattere di malattie sociali, le neoplasie polmonari hanno raggiunto purtroppo posti preminenti tra le cause di morte. Il Manuale dell'apparato respiratorio di Gramiccioni e Loizzi è stato realizzato partendo da questi concetti fondamentali: da un lato la posizione di rilievo della patologia respiratoria nell'ambito delle

scienze mediche, che impone una sempre maggiore attenzione e conoscenza della dottrina pneumologica, dall'altro il profondo cambiamento degli studi medici.

Infatti i recenti criteri di formazione del giovane medico, in accordo con le linee guida europee, che riconoscono lo studio delle malattie respiratorie tra le dottrine fondamentali, e i più sofisticati sviluppi in campo diagnostico-strumentale e clinico rendono necessario per lo studente e, di conseguenza, per il giovane medico che affronta la sua nuova attività, l'acquisizione di tutte queste nozioni aggiornate ed essenziali.

Queste premesse hanno favorito e indirizzato la stesura del Manuale di Gramiccioni e Loizzi suddiviso in 24 capitoli la cui realizzazione è stata affidata ai singoli esperti dei rami che sono coinvolti più da vicino nella patologia specifica. Logicamente, data la complessità della materia, la trattazione spazia dagli elementi di semeiotica, a quelli di diagnostica, sia per immagini che radioisotopica, dalla fisiopatologia respiratoria alla infettivologia e alla clinica e chirurgia dei vari quadri patologici polmonari.

Anche se il Manuale ha una indicazione specifica per gli studenti del Corso di Medicina e Chirurgia, la completezza della trattazione, la illustrazione delle più avanzate acquisizioni in campo diagnostico-strumentale e clinico, rendono il volume un valido aiuto sia per il discendente in generale che per il medico che vuole aggiornarsi in questo campo specifico.

QUESITI A CURA DI PAOLO FALAGIANI

Tempo fa mi è capitato di diagnosticare una rinite allergica alla camomilla (*Matricaria chamomilla*) nota specie appartenente alla famiglia delle composite. I disturbi della rinite erano presenti sia quando il soggetto era vicino ad un campo ricco di fiori di camomilla, sia quando un ammasso di fiori divelti della stessa pianta era presente nella sua abitazione.

In quest'ultima condizione era verosimile che essenze liberate da fiori di camomilla potessero innescare una rinite allergica con meccanismo IgE mediato.

In letteratura allergologica vi sono osservazioni identiche a questa?

Data la complessità comunque attuale dell'argomento essenze, aromi-risposte IgE mediate, il vostro autorevole giornale potrebbe in futuro dedicare un capitolo sintetico riportando esperienze e segnalazioni di vari autori fino ad oggi conosciute? (Dr. Nicola Di Pierno - Lucera)

Ritengo che il caso da Lei segnalato non abbia precedenti. Nella letteratura allergologica vi sono numerose segnalazioni di reazioni allergiche alla camomilla (circa 20), tuttavia nessuna descrive disturbi respiratori come quelli da Lei segnalati (rinite) all'esposizione dei fiori. Infatti tali segnalazioni riguardano reazioni IgE-mediate alla assunzione di bevande (infusi) e di clisteri ovvero dermatiti allergiche da contatto causate da creme a base di camomilla.

Tra le reazioni IgE-mediate sono segnalate anche reazioni anafilattiche gravi con rischio della vita. Un articolo descrive il caso drammatico di una donna di 35 anni, precedente sana, a cui durante il parto è stato somministrato un clistere contenente un estratto oleoso di camomilla (Kamillosan), che ha causato nel giro di pochi minuti nausea, orticaria, edema laringeo, tachicardia, ipotensione, alterazioni cardiache. Il parto cesareo effettuato in urgenza ha rivelato un utero atonico e pallido, il neonato mostrava asfissia grave e morì dopo alcune ore. Gli esami allergologici effettuati in seguito, sia in vivo che in vitro, hanno confermato la presenza di IgE specifiche verso le proteine della camomilla (Jensen-Jarolim et al. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:1041-1042).

È importante segnalare che è stata dimostrata la cross-reazione clinica, confermata dai test cutanei, tra camomilla (*Matricaria chamomilla*) ed *Artemisia vulgaris*, infatti gli autori di questo studio suggeriscono che la sensibilizzazione ad *A. vulgaris* dovrebbe essere considerata fattore di rischio per sintomi da ingestione di infusi di camomilla. Attualmente medicina naturale fitoterapia godono dei favori della moda. Sarebbe bene che gli utenti venissero informati che non tutto quello che è naturale è innocuo.

Per quanto riguarda la componente responsabile dei disturbi io non penso che si tratti delle "essenze" come Lei ipotizza nella Sua lettera. Infatti le essenze sono tipicamente liposolubili, responsabili delle dermatiti da contatto (come nelle dermatiti dei floricultori, tipo "tulip finger", di tipo IV), ma è estremamente

improbabile che possano essere coinvolte in reazioni immunologiche IgE-mediate. Io ritengo, più semplicemente, che i sintomi allergici nel Suo paziente siano provocati dalla inalazione di polline proveniente dalle infiorescenze di camomilla. Sono curioso di sapere se il paziente lamenta sintomi allergici, indipendentemente dalla vicinanza della camomilla, nel periodo di fioritura dell'Ambrosia (luglio-agosto). Ritengo che, dopo una indispensabile conferma diagnostica, anche solo in vitro e naturalmente estesa anche ad altri pollini, il caso sia pubblicabile.

Una paziente con allergia al lattice (episodi di broncospasmo al contatto con i guanti da chirurgo e forte positività al Prick Test Latex della Lofarma) mi chiede se può utilizzare materassi al lattice (alcune ditte riferiscono che il lattice utilizzato è in gran parte deproteizzato(?!) ed è presente solo nella parte interna del materasso non venendo quindi a contatto con la superficie).

In caso di risposta affermativa esiste una marca più sicura da poter consigliare? Esiste differenza tra il lattice naturale e quello sintetico nell'evocare una risposta allergica?

(Dr. Danilo Perri - Messina)

L'argomento da Lei toccato è molto interessante, anche per le sue vaste implicazioni. Cominciamo dall'ultima domanda, se esista una differenza tra lattice naturale e sintetico. Da un giro di telefonate fatto presso negozi di materassi ho tratto la conclusione che il lattice sintetico, intendo per tale un materiale non ricavato dal lattice di *Hevea brasiliensis*, non esista. Penso quindi che tutti i materassi di lattice siano costituiti da lattice naturale, più o meno elaborato ed accoppiato con altri materiali.

Veniamo alle altre domande. Dubito che quanto sostengono alcune ditte sulla deproteizzazione "in gran parte" del lattice possa essere vero. Infatti le proteine allergeniche sono disciolte nel lattice prima della sua polimerizzazione, e mi riesce difficile pensare che possa venire in gran parte allontanato con metodi industriali. Esistono manufatti (guanti) a basso contenuto di lattice: questi vengono ottenuti innanzitutto selezionando piante di *Hevea brasiliensis* che producono un lattice a basso tenore proteico (quindi allergenico) e poi aumentando i cicli di lavaggio dei manufatti stessi a fine lavorazione. Dando quindi per inevitabile un certo contenuto di proteine allergeniche nel lattice dei materassi, possiamo considerare sicuro, sotto il profilo allergenico, un materasso in cui, immagino con la interposizione di altri materiali, si evita il contatto con la superficie? Penso senz'altro di no. Infatti tutti noi, chi più chi meno, sul letto ci muoviamo. Inevitabilmente questi ripetuti movimenti provocheranno il formarsi di polveri fini provenienti dal lattice, che in parte potranno essere inalate. Si pensi che le quantità scatenanti i sintomi in un allergico sono veramente piccolissime. In conclusione, non vedo perché la Sua paziente debba avventurarsi in simili rischi. Dorma tranquilla su un bel materasso di lana!

Durante l' "attività allergologica" che ho diretto dal 1984 al '93, sono state eseguite circa 11.000 iniezioni sottocutanee in corso di ITS (Lofarma). Segnalo i seguenti casi dopo aver letto in *Italian Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2003; 13:28-31, di un caso di "Vertigine dopo I.S.":

Tre giovani donne in trattamento, rispettivamente con dermatofagoidi, parietaria e graminacee, tra la 4° e la 6° iniezione della fase di "attacco", venivano colte da sonnolenza fino a sonno che le costringeva a distendersi nella vicina poltroncina (i tre casi non furono contemporanei). All'inizio riferii la sintomatologia alla precoce ora mattutina (7) ma poi decisi di indagare su un possibile effetto collaterale. A loro insaputa utilizzando soluzione fisiologica da un flaconcino Lofarma sterilizzato feci l'iniezione: nessun sintomo.

Alla ripresa della terapia il sintomo ricomparve su tutte e tre ed andò scemando durante le successive iniezioni che ridussi rispetto al programma.

Penso che il "sonno" possa considerarsi un "equivalente" della "vertigine", ma non ho mai sentito di casi analoghi, nè mi sono mai data una spiegazione. (Dr. Lucio Barbieri - Montebelluna)

Caro Lucio, mi fa piacere sentirti con questa tua interessante segnalazione. Innanzitutto tranquillizziamo i lettori che praticano l'immunoterapia. Tre casi di sonnolenza dopo ITS su un totale di 11.000 iniezioni sottocutanee sono veramente pochi, esattamente corrispondono allo 0,027%. Anche se ci troviamo certamente nell'ambito dei fenomeni rari, la segnalazione non è completamente nuova. Infatti già Carlo Lombardi e coll. avevano segnalato la sonnolenza come uno dei lievi effetti collaterali osservati in uno studio su 198 pazienti sottoposti ad ITS sublinguale, studio che peraltro concludeva a favore della sicurezza di questa tecnica di immunoterapia (*Allergy* 2001; 56:989-992). Su numeri così piccoli è difficile pronunciarsi con certezza sul reale rapporto causa-effetto tra ITS e sintomo, ed ancora più difficile è sbilanciarsi su un possibile meccanismo. Certamente i trattati USA di allergologia clinica, soprattutto quelli di alcuni anni fa, hanno sempre descritto sintomi sul sistema nervoso centrale ascrivibili a malattie allergiche, emicrania e sonnolenza. Anche le sindromi del "bambino svogliato" e del "bambino ipereccitabile" vengono ascritte a possibile meccanismi allergici, prevalentemente di origine alimentare. Oggi di tutto ciò si parla molto poco, probabilmente perché si ha timore di descrivere quadri nosologici di cui non siano ben noti i meccanismi patogenetici.

Ma la scienza è una cosa, la realtà clinica quotidiana ben altra cosa. Comunque io ritengo che quando saranno ben conosciuti tutti gli effetti biologici di quell'esercito in continua espansione

conoscitiva che sono le citochine potremo forse capire la base biologica di questi fenomeni, che per adesso rimangono nel campo della aneddotica.

Anche per il sintomo vertigine, descritto in un singolo caso clinico dopo immunoterapia specifica, possiamo dire le stesse cose (Calogiuri GF et al. *Giorn It Allergol Immunol Clin* 2003; 13:28-31). Ti segnalo anche un caso di sordità improvvisa unilaterale dopo vaccinazione contro tetano e difterite (Mair IW, Elverland HH. *J Laryngol Otol* 1977; 91:323-329). In questo ed in altri otto casi simili riportati in letteratura si è ipotizzato il coinvolgimento di una reazione locale di ipersensibilità sull'VIII nervo craniale.

Donna di 42 anni, da circa due anni lamenta prurito circoscritto ad una zona di circa 2 cm al di sopra del monte di Venere, ove non si evidenzia alcuna alterazione visibile della cute.

Nell'ipotesi di una allergia da contatto, la paziente ha cambiato tipo di assorbente e sapone, senza ottenere però alcun beneficio.

Esami di routine nella norma, anamnesi negativa per allergopatie ed intolleranze. Il prurito aumenta la sera ed al mattino.

E' possibile che possa trattarsi di prurito psicogeno? Per contro che diagnosi si può formulare?

(Dr. Vincenzo Di Pietro - Palermo)

*Per la prima volta, da quando dirigo il Notiziario Allergologico, mi è arrivato un quesito "pruriginoso" a cui non sono stato in grado di rispondere in modo esauriente. Ho chiesto quindi l'aiuto dell'amico Paolo Pigatto, noto dermatologo ed allergologo, che mi ha cortesemente inviato la risposta che allego.*

Paolo Falagiani

Caro Paolo, il parere che mi chiedi è molto particolare. Escluderei, vista la localizzazione un problema allergico ma penserei ad una dermatite seborroica a localizzazione genitale.

Ad ogni buon conto un patch test serie standard SIDAPA\* potrebbe essere eseguito con scarse possibilità di successo.

Dr. Paolo Pigatto - Milano

\* SIDAPA Società Italiana di Dermatologia Allergologica, Professionale e Ambientale

## ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

Il *Notiziario Allergologico* è una pubblicazione trimestrale di aggiornamento nel campo della Allergologia e delle discipline ad essa correlate, rivolta ai Medici ed ai Ricercatori.

Il *Notiziario Allergologico* non pubblica articoli sperimentali, ma riviste sintetiche e aggiornamenti concordati tra la Redazione e gli Autori, sia per quanto riguarda i contenuti che la lunghezza.

Il Comitato Scientifico partecipa al reperimento delle informazioni e controlla la correttezza scientifica della rivista; comunque le affermazioni e le opinioni espresse negli articoli sono quelle degli Autori e non esprimono necessariamente il parere del Comitato Scientifico o della Redazione.

I manoscritti per la pubblicazione devono venire inviati in duplice copia alla redazione (D.ssa Giuse Valcurone - Lofarma S.p.A. - Viale Cassala 40 - 20143 Milano). Nei manoscritti, oltre al nome degli Autori, verrà chiaramente indicata l'affiliazione degli stessi e l'indirizzo postale dell'Autore al quale verranno inviate le bozze.

### Bozze

Le prime bozze verranno mandate al primo Autore, a meno che non venga altrimenti indicato.

Le seconde bozze verranno corrette in Redazione.

Le bozze devono venire restituite nello spazio di sette giorni dalla data di arrivo, con l'approvazione dell'Autore.

### Riviste sintetiche

Ogni rivista sintetica sarà preceduta da un riassunto e da una lista di parole chiave (4-8 circa) che mettano in evidenza gli argomenti più significativi trattati. La bibliografia verrà ordinata secondo le regole delineate nel paragrafo "Bibliografia".

### Rubriche

La lunghezza delle rubriche varia in base alla tipologia delle stesse. La bibliografia, se citata, segue le regole esposte nel paragrafo "Bibliografia".

### Bibliografia

La bibliografia verrà ordinata in base alle indicazioni riportate di seguito:

*Per i lavori comparsi in periodici:* cognome e iniziale del

nome degli Autori\*, titolo del lavoro, titolo abbreviato del periodico, anno, numero del volume, pagina iniziale e finale.

Holt PG. - Mucosal immunity in relation to the development of oral tolerance/sensitization. *Allergy* 1998; 4: 16-9.

*Per le monografie e i trattati:* cognome e iniziale del nome degli Autori\*, titolo, editore, luogo e anno di pubblicazione

Errigo E. - Malattie allergiche. Etiopatogenesi, diagnostica e terapia. Lombardo Editore, Roma, 1994.

*Per i lavori pubblicati come capitoli di volumi,* indicare cognome e iniziale dei nomi degli Autori\*, titolo del capitolo, titolo del volume in cui il lavoro è pubblicato, preceduto dall'indicazione del Curatore, e seguita da quella dell'Editore, luogo e anno di pubblicazione, pagina iniziale e finale del capitolo citato.

Philips SJ., Whisnant JP - Hypertension and stroke. In: Laragh JH., Brenner BM. (Eds.) *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed., New York, Raven Press, 1995, p. 465-78.

La bibliografia verrà ordinata in ordine di citazione nel corso del testo e ogni citazione verrà contrassegnata da un numero progressivo di identificazione.

In casi particolare, quando la bibliografia sia composta da riviste sintetiche, trattati, monografie e sia limitata a poche voci, non verrà citata nel testo ma raggruppata alla fine del lavoro sotto il titolo "Letture consigliate".

I titoli delle riviste dovranno essere abbreviati secondo le indicazioni del *Cumulated Index Medicus*.

### Citazioni di specialità

Ogni composto farmaceutico deve essere citato in base al suo nome chimico e/o alla sua denominazione comune internazionale, evitando accuratamente di citare il nome del marchio.

\* (si considera sufficiente, in caso il numero degli Autori superi 3, citare solo i primi 3 seguiti dalla dizione "et al.").

## Recensioni

I volumi da recensire devono venire inviati direttamente alla Redazione, che ne curerà la recensione se la Redazione lo riterrà di interesse per la rivista.

## Abbreviazioni

Abbreviazioni e simboli usati devono venire inseriti in parentesi al momento della prima citazione. Una volta definiti, essi possono venire usati come tali nel corso del testo.

cpm	=	conti per minuto	pm	=	picometro (micromicron)
Ci	=	curie	Å	=	Angstrom
µCi	=	microcurie	N	=	normale
mCi	=	millicurie	meq	=	milliequivalente
dpm	=	disintegrazioni per minuto	µeq	=	microequivalente
Kg	=	chilogrammo	M	=	molare
g	=	grammo	mM	=	millimolare
mg	=	milligrammo	µM	=	micromolare
µg	=	microgrammo	nM	=	nanomolare
ng	=	nanogrammo	pM	=	picomolare
pg	=	picogrammo	fM	=	fentomolare
fg	=	fentogrammo	mol	=	mole
U.I.	=	unità internazionali	mmol	=	millimole
l	=	litro	µmol	=	micromole
ml	=	millilitro	nmol	=	nanomole
µl	=	microlitro	pmol	=	picomole
nl	=	nanolitro	fmol	=	fentomole
pl	=	picolitro	rpm	=	giri per minuto
Km	=	chilometro	S	=	Unità Svedberg del coefficiente di sedimentazione
m	=	metro	V	=	volt
cm	=	centimetro	kV	=	kilovolt
mm	=	millimetro	µV	=	microvolt
µm	=	micrometro (micron)	mV	=	millivolt
nm	=	nanometro (millimicron)	W	=	watt
			kW	=	kilowatt
			h	=	ora
			min	=	minuto primo
			sec	=	minuto secondo

I richiedenti riceveranno risposta ai quesiti rivolti alla Direzione Scientifica Lofarma inviando l'accluso modulo debitamente compilato

