

Aggiornamenti



RIVISTE SINTETICHE

L'IMMUNOTERAPIA SPECIFICA NELL'ASMA BRONCHIALE 99
Giovanni Rolla

LA VACCINAZIONE ANTINFETTIVA NEGLI ALLERGICI 103
Maurizio Galimberti - Fabrizio Saba - Anna Perino - Roberto Miniero

IN MEMORIA DEL PROFESSOR UMBERTO SERAFINI 112
Emanuele Errigo

INTERVISTA

DIECI ANNI DOPO 115
Intervista al Prof. Giorgio Walter Canonica, di Paolo Falagiani

SELEZIONE BIBLIOGRAFICA a cura di Giuse Valcurone

La morte del faraone Menes in seguito a reazione anafilattica. Fine di un mito 117
Krombach JW - Kampe S - Keller CA - Wright PM

La immunoterapia sublinguale costagionale riduce l'insorgenza dell'asma
 nei bambini con rinite allergica 117
*Novembre E - Galli E - Landi F - Caffarelli C - Pifferi M - De Marco E - Burastero SE - Calori G
 Benetti L - Bonazza P - Puccinelli P - Parmiani S - Bernardini R - Vierucci A*

Effetto della immunoterapia specifica sulla espressione di molecole costimolatrici nella
 fase tardiva della reazione cutanea in pazienti allergici 117
Plewako H - Arvidsson M - Oancea I - Hasseus B - Dahlgren U - Rak S

E' possibile che l'esposizione alle endotossine batteriche possa controbilanciare
 lo stato e la malattia atopica? 118
Douwes J - Le Gros G - Gibson P - Pearce N

Penetrazione degli allergeni proteici per via cutanea 118
Hennino A - Marty J-P - Nicolas JF

Immunopatologia gastrointestinale e allergia alimentare 119
Bellantini JA - Sabra A - Seligs BJ

Valutazione dell'effetto nocebo durante challenge orale in pazienti
 con reazioni avverse ai farmaci 120
*Liccardi G - Senna G - Russo N - Bonadonna P - Crivellaro M - Dama A
 D'Amato M - D'Amato G - Canonica GW - Passalacqua G*

Rubriche



ALLERGO-DERMATOLOGIA

Il patch test: come, quando, perchè

Susanna Voltolini

121

OTORINOLARINGOIATRIA

L'allergia come fattore predisponente dell'otite media secretiva:

analisi retrospettiva della nostra casistica

Lino Di Rienzo Businco

125

DERMATOLOGIA

Correlazioni immunologiche tra gli acari *Dermatophagoides* e *Sarcoptes*

Paolo Falagiani

129

Scabbia (rognia): guida pratica per il pediatra

Lanfranco Acampora - Assunta Granata - Giuliana Rossi - Maria Antonietta Faraldo

131

ALLERGIA ALIMENTARE

Esiste l'allergia al cacao?

Anna Loredana Giovane - Elena Varin - Maria Francesca Patria - Giulia Uliva Cislaghi

134

CONVEGNI CONGRESSI COMUNICAZIONI VARIE

CALENDARIO DEI CONGRESSI

135

Recensioni



a cura di Giuse Valcurone e Paolo Falagiani

137

Quesiti



a cura di Paolo Falagiani

140

INDICE DEGLI AUTORI VOL. 23/2004

143

INDICE ANALITICO VOL. 23/2004

144



L'IMMUNOTERAPIA SPECIFICA NELL'ASMA BRONCHIALE

GIOVANNI ROLLA

Allergologia e Immunologia Clinica dell'Università di Torino
ASO / Ordine Mauriziano di Torino

RIASSUNTO

L'immunoterapia specifica (ITS) nell'asma bronchiale continua ad essere argomento dibattuto.

L'indicazione al suo impiego, già contenuta nel documento dell'OMS del 1988, è stata riproposta nel documento Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma e nelle linee guida GINA, dove, peraltro, la raccomandazione è di adottare l'ITS solo nei casi di asma lieve-moderato non sufficientemente controllato dalla terapia. Sulla base della revisione della recente letteratura, si può affermare che l'ITS nell'asma è una terapia razionale, basata su evidenza di efficacia, e che dovrebbe essere presa in considerazione molto precocemente in tutti i pazienti con rinite allergica, sensibilizzati a un numero limitato di allergeni, che manifestino asma anche solo intermittente o persistente lieve-moderato.

PAROLE CHIAVE

Asma - Immunoterapia specifica - Rinite allergica

Not Allergol 2004; 23: 99-102

I meccanismi della flogosi allergica IgE mediata sono operativi in più della metà dei pazienti affetti da asma bronchiale, nei quali, analogamente peraltro a quanto si osserva anche nei pazienti non atopici, è presente un infiltrato tessutale sostenuto da eosinofili e cellule T attivate, con aumentata produzione di interleuchina 4 (IL-4), 5 (IL-5) e 13 (IL-13), e di varie chemochine.

L'asma è una malattia polifattoriale, alla genesi della quale contribuiscono fattori genetici, ambientali e numerosi eventi scatenanti specifici, di natura allergica, e non specifici.

La più recente definizione di asma (1) sottolinea che si tratta di una malattia infiammatoria cronica delle vie aeree, caratterizzata sul piano fisiopatologico dall'iperreattività bronchiale, ovvero da una risposta broncocostrittrice a stimoli vari di natura fisica e/o chimica, e sul piano sintomatologico da un complesso di sintomi (tosse, dispnea, sibilo toracico) episodici, associati ad un grado variabile di ostruzione delle vie aeree generalmente e, almeno in parte, reversibile o spontaneamente o per effetto della terapia.

L'anatomia patologica dell'asma ci ha recentemente insegnato che molto precocemente inizia un processo di rimodellamento delle vie aeree, che, in alcuni casi, progredisce fino ad una condizione di sempre minore broncodilatazione e, in casi gravi, di ostruzione fissa (2).

Questa iniziale considerazione è al tempo stesso la premessa che giustifica nell'asma allergico un trattamento basato sull'allergene (l'immunoterapia specifica), ma che, d'altro canto, evidenzia anche i possibili limiti di tale trattamento, specie se iniziato tardivamente nella storia naturale della malattia, quando i processi di rimodella-

mento delle vie aeree condizionano probabilmente una evoluzione in gran parte indipendente dagli stimoli specifici, come gli allergeni.

L'ITS è indicata nell'asma?

L'ITS, utilizzando allergeni inalanti, è da considerarsi a tutti gli effetti una terapia razionale, *evidence-based*, come usa dirsi oggi. Linee guida e indicazioni all'ITS erano già contenute nel documento dell'Organizzazione Mondiale della Sanità del 1998 (3) e riprese nel documento *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* del 2001 (4). Specificamente, le linee guida della *Global Initiative for Asthma* (GINA) raccomandano l'ITS nell'asma lieve-moderato, che non sia sufficientemente controllato dalla terapia farmacologica e dalle misure per evitare l'esposizione all'allergene (1). Tale posizione appare eccessivamente restrittiva e, soprattutto, non tiene conto del fatto che l'ITS è l'unico trattamento che può modificare la storia naturale dell'asma, a patto che, come vedremo analizzando le più importanti pubblicazioni, sia iniziata in una fase precoce dell'asma, quando cioè i processi di rimodellamento delle vie non siano ancora avanzati.

Una *review* sistematica dell'ITS nell'asma è stata compiuta da Abramson e coll. (5), che hanno esaminato ben 75 studi randomizzati, per un totale di 3188 pazienti affetti da asma. In 36 studi l'ITS era condotta verso gli acari della polvere, in 20 verso i pollini, in 10 verso derivati epidermici di animali, in 2 verso il *Cladosporium* e in uno verso il lattice. In sei studi l'ITS era condotta verso più allergeni. Il mascheramento del trattamento, e quindi il doppio cieco, era garantito solo in 15 studi. Dalla metanalisi emergeva che i pazienti che ri-



cevevano l'ITS avevano una significativa riduzione dei sintomi asmatici e un minor uso di farmaci anti-asmatici al bisogno. Complessivamente, l'ITS risultava particolarmente efficace in un paziente su quattro per quel che riguarda il miglior controllo dei sintomi e in un paziente su cinque per quel che riguarda il minor consumo di farmaci anti-asmatici al bisogno. L'ITS risultava anche in grado di ridurre in modo significativo la reattività bronchiale specifica all'allergene e, sia pure in misura modesta, la reattività bronchiale aspecifica. La metanalisi degli studi disponibili sull'effetto dell'ITS nell'asma evidenzia pertanto che l'ITS è una terapia che ha una efficacia dimostrabile nel trattamento dell'asma allergico.

L'ITS è sicura nell'asma?

Nel considerare gli effetti collaterali dell'ITS occorre tener separata la via iniettiva da quella sublinguale. La forma iniettiva di ITS ha un'incidenza di reazioni sistemiche gravi compresa tra lo 0,5 e il 6% (6, 7). L'incidenza di iniezioni mortali è stata stimata da Bernstein e coll. (8) essere di 1 su 2.500.000 iniezioni. I fattori di rischio più importanti per le reazioni mortali sono rappresentati dall'asma instabile, dall'aver manifestato reazioni sistemiche precedenti e dalla co-stagionalità del trattamento. Gli autori sottolineano anche come vi fossero carenze nel trattamento ricevuto dai pazienti che andavano incontro a reazione fatale: l'adrenalina infatti non era stata somministrata affatto nel 17% dei casi, era stata somministrata in ritardo (oltre i 5 minuti dall'inizio della reazione) nel 33% dei casi e nell'80% dei casi infine era stata somministrata per via sottocutanea anziché intramuscolare, come più recentemente è stato raccomandato di praticare. Per quel che concerne l'ITS sublinguale, per contro, gli effetti collaterali riportati sono sempre stati di modesta entità. L'effetto collaterale più frequentemente riferito dai pazienti è il prurito orale/sublinguale. In uno studio di farmacovigilanza su 198 adulti, osservati per un periodo di 3 anni, gli effetti collaterali erano riportati nel 7,5% dei pazienti, pari a 0,52 ogni 1000 dosi (9). Solamente 4 casi di orticaria e due casi di sintomi gastrointestinali furono giudicati di moderata entità. Gli effetti colla-

terali erano comunque controllati facilmente mediante aggiustamento della posologia del vaccino, che in nessun caso doveva essere sospeso. In uno studio post-marketing effettuato su 268 bambini, di età compresa tra 2 e 15 anni, e che avevano ricevuto l'ITS sublinguale per 3 anni, l'incidenza di effetti collaterali risultava del 3% dei pazienti, pari a 1 su 12.000 dosi di vaccino (10). In nessun paziente l'ITS dovette essere sospesa a causa di effetti collaterali e solo un caso di orticaria richiese l'impiego di un antistaminico. L'estrema sicurezza dell'ITS sublinguale anche in età pediatrica dovrebbe pertanto far cadere un atteggiamento di eccessiva cautela nel proporre l'ITS ai pazienti asmatici.

Entità dell'effetto dell'ITS nell'asma

Pur riconoscendo che l'ITS nell'asma bronchiale ha un supporto razionale, basato sull'evidenza di efficacia, da alcune parti viene sottolineato che l'entità dell'effetto clinico dell'ITS nel controllo dell'asma è quantitativamente modesta, addirittura marginale, considerando che il controllo dell'asma non può prescindere dalla terapia farmacologica. Tale atteggiamento critico nei confronti dell'ITS nell'asma deriva dal fatto che gran parte degli studi controllati ha una durata di 2 o 3 anni. Tale periodo di tempo è chiaramente più che sufficiente per giudicare l'efficacia di un trattamento farmacologico, ma non lo è altrettanto per valutare appieno l'effetto di un trattamento immunoterapico, che è in grado, quando efficace, di modificare la risposta biologica, specificamente quella immunologica verso gli allergeni ambientali. Non a caso l'efficacia dell'ITS emerge soprattutto, come vedremo, nei pochi studi, come quello di Cools e coll. (11) con un lungo *follow-up*. Nello studio di Creticos e coll. (12) pazienti adulti con asma stagionale, sensibilizzati all'*Ambrosia*, erano seguiti per una stagione, da luglio a ottobre, invitandoli a compilare un diario clinico (sintomi e consumo farmaci) e a misurare il picco di flusso espiratorio (PEF). I 70 pazienti che riferivano sintomi asmatici stagionali e usavano farmaci anti-asmatici e che, allo stesso tempo, registravano valori più bassi di PEF, venivano arruolati nello studio, che prevedeva la somministra-

zione di ITS iniettiva per *Ambrosia* o di placebo per una durata di 2 anni. Durante i 2 anni di trattamento il valore medio di PEF era più alto nel gruppo che riceveva l'ITS rispetto al placebo (480 ± 12 L/min vs 461 ± 13 L/min nel gruppo placebo, $p=0,03$). Il consumo di farmaci anti-asmatici era più elevato nel gruppo placebo rispetto al gruppo ITS durante il primo anno, mentre la differenza nel punteggio di sintomi asmatici, a differenza dei sintomi rinotici, non era diversa tra i due gruppi. I pazienti che ricevevano l'ITS presentavano una diminuzione dell'iperreattività bronchiale, della reattività cutanea specifica, e le IgE specifiche non aumentavano durante la stagione. Questo studio, molto ben controllato e condotto, dimostra che l'ITS ha effetti significativi su parametri misurabili. Tuttavia, nel giudizio degli Autori, gli effetti dell'ITS sull'asma stagionale da *Ambrosia* vengono giudicati di limitata utilità clinica, anche se l'effetto sul PEF, ad esempio, è di entità pari a quanto è dato osservare in studi comparativi tra steroide inalatorio e placebo! In 121 bambini con asma perenne moderato-grave, Adkinson e coll. (13) hanno condotto uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, sugli effetti dell'ITS iniettiva (anche con allergeni multipli) per 2 anni. L'*end-point* primario dello studio, trattandosi di bambini con asma moderato-grave, era il consumo di farmaci, che diminuiva significativamente in entrambi i gruppi rispetto al dato di partenza, senza differenze tra placebo e ITS. La remissione parziale o completa dell'asma era raggiunta nel 31% e nel 28%, rispettivamente del gruppo trattato con ITS e con placebo. Gli Autori concludevano che l'ITS iniettiva non apportava vantaggi significativi ai bambini asmatici che già ricevevano un appropriato trattamento farmacologico.

Come detto sopra, il limite di questi studi, pur se molto ben disegnati dal punto di vista del mascheramento del trattamento (doppio cieco), è la durata, che pare troppo breve. A questo proposito, lo studio di Cools e coll. (11) si proponeva di rivalutare l'asma 9 anni dopo in un gruppo di giovani adulti (età 23 ± 3 anni), sensibilizzati o ai soli acari o agli acari e ai pollini, che erano stati trattati con ITS per 61 ± 9 mesi durante l'infanzia, in paragone a un analogo gruppo che in infanzia era stato trattato con sola terapia farmacologica. I



pazienti che avevano ricevuto l'ITS durante l'infanzia avevano una sintomatologia asmatica significativamente ridotta, tre volte di meno, dei pazienti di controllo. Questo studio, pur con il limite di essere uno studio retrospettivo, indica che l'ITS può modificare la storia naturale della malattia asmatica, rendendola meno grave nel passaggio dall'infanzia alla vita adulta. È stato dimostrato che l'ITS può ridurre significativamente lo sviluppo di asma nei pazienti affetti da rinite. Come è noto la rinite rappresenta un importantissimo fattore di rischio di sviluppare l'asma. Nello studio PAT, Moller e coll. (14) hanno trattato 205 bambini rinitici, allergici ai pollini, in modo randomizzato o con ITS o con placebo per 3 anni, proponendosi di studiare lo sviluppo di asma, sulla base dei sintomi e della misura del PEF, e il comportamento della reattività bronchiale aspecifica. Al termine dei 3 anni, i bambini che avevano ricevuto l'ITS avevano una minor probabilità di lamentare sintomi asmatici stagionali (2,52 volte in meno) e un minor incremento della reattività bronchiale stagionale, rispetto ai bambini trattati con placebo. Recentemente, Novembre e coll. (15) hanno ottenuto analoghi risultati con l'ITS sublinguale somministrata, in uno studio aperto randomizzato, per 3 anni a metà di un gruppo di 113 bambini con rinite stagionale. I bambini trattati con ITS avevano una significativa riduzione dei sintomi stagionali rispetto ai bambini non trattati, i quali avevano una probabilità 3,8 volte superiore di sviluppare sintomi asmatici. Uno studio che molto bene ha esaminato l'effetto che l'ITS può apportare al controllo dell'asma in pazienti che ricevono un

trattamento farmacologico adeguato e periodicamente riaggiustato sulla base delle linee guida internazionali è quello di Maestrelli e del Gruppo Regione Veneta sull'effetto dell'immunoterapia nell'asma allergico (16). Lo studio, condotto in doppio cieco controllato verso placebo, ha randomizzato 72 pazienti con asma lieve-moderato e sensibilizzazione verso gli acari della polvere a ricevere, dopo un anno di osservazione, o ITS iniettiva o placebo per i successivi 3 anni.

Tutti i pazienti ricevevano una terapia anti-asmatica, in accordo con le linee guida internazionali ed erano valutati ogni 3 mesi, per quel che riguarda il diario dei sintomi, la registrazione del PEF, il consumo dei farmaci, la spirometria e, una volta l'anno, eseguivano il test di provocazione con metacolina. Circa la metà dei pazienti riceveva come trattamento uno steroide inalatorio. Tutti i pazienti ricevevano inoltre istruzioni su come ridurre la carica ambientale di acari della polvere nella loro abitazione, carica che veniva misurata prima dello studio e annualmente, senza che venissero peraltro registrate variazioni significative. Tutti i pazienti, indipendentemente dal trattamento con ITS, riferivano una significativa riduzione dei sintomi asmatici, verosimilmente per effetto dell'adeguato trattamento farmacologico. Il gruppo trattato con ITS dimostrava un minor consumo di farmaci anti-asmatici al bisogno, una tendenza ad avere valori di PEF più elevati nel tempo (*trend-analysis*) e una ridotta sensibilità cutanea agli estratti di acari della polvere (curva dose-risposta del pomfo). Gli Autori concludono che l'ITS aggiunta alla terapia farmacologica produce dei van-

taggi clinici statisticamente significativi, ma clinicamente marginali, per quel che riguarda il controllo dell'asma. La tendenza a migliorare nel tempo di un parametro di funzionalità respiratoria (il PEF) e di uno clinico (minor consumo di farmaci anti-asmatici al bisogno), osservata nel gruppo trattato con ITS, fa ipotizzare che il vantaggio dell'ITS potrebbe manifestarsi appieno, anche da un punto di vista clinico, prolungando il *follow-up* dei pazienti.

Conclusioni

Vi è evidenza che l'ITS sia in grado di esercitare effetti positivi sul controllo dell'asma bronchiale, in termini di riduzione dei sintomi, di consumo di farmaci anti-asmatici al bisogno e, in alcuni casi, di miglioramento funzionale respiratorio e della reattività bronchiale aspecifica. L'asma è una patologia d'organo di una malattia allergica più complessa, della quale la rinite è spesso la prima manifestazione. È ragionevole pensare che una patologia d'organo, una volta che abbia determinato alterazioni strutturali, acquisisca una evoluzione in parte indipendente dallo stimolo allergico.

L'ITS dovrebbe pertanto essere presa in considerazione molto precocemente in tutti i pazienti con rinite allergica, sensibilizzati a un numero limitato di allergeni, che manifestino asma anche solo intermittente o persistente lieve-moderato. Tale approccio globale al trattamento della patologia allergica respiratoria è ampiamente validato e si è dimostrato efficace nel migliorare l'asma (17, 18).



Bibliografia

- 1 - National Institutes of Health (NIH), National Heart, Lung, and Blood Institute: Global Initiative for asthma: global strategy for asthma management and prevention, NIH Pub No 02-3659, Bethesda, Md, 2002, NIH.
- 2 - Jeffery PK. Remodelling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (10, pt2): S28.
- 3 - Bousquet J, Lockey R, Malling H. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. WHO Position Paper. *Allergy* 1998; 53 (Suppl 54).
- 4 - Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. ARIA. WHO Initiative. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S147-S334.
- 5 - Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD001186.
- 6 - Tinkelman DG, Cole WQ, Tunno J. Immunotherapy: a one-year prospective study to evaluate risk factors of systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:8-14.
- 7 - Ostergaard PA, Kaad PH, Kristensen T. A prospective study on the safety of immunotherapy in children with severe asthma. *Allergy* 1986; 41:588-593.
- 8 - Bernstein DI, Wanner M, Borish L, et al. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1129-1136.
- 9 - Lombardi C, Gargioni S, Melchiorre A, et al. Safety of sublingual immunotherapy in adults: a post marketing surveillance study. *Allergy* 2001; 56:889-892.
- 10 - Di Rienzo V, Pagani A, Parmiani S, Passalacqua G, Canonica GW. Post marketing surveillance study on the safety of sublingual immunotherapy in children. *Allergy* 1999; 54: 1110-1113.
- 11 - Cools M et al. Long-term effects of specific immunotherapy, administered during childhood, in asthmatic patients allergic to either house-dust mite or to both house-dust mite and grass pollen. *Allergy* 2000;55:69-73.
- 12 - Creticos PS, Reed CE, Norman PS, et al. Ragweed immunotherapy in adult asthma. *N Engl J Med* 1996;334:501-506.
- 13 - Adkinson NF, Eggleston PA, Eney D et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997; 336:324-331.
- 14 - Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251-256.
- 15 - Novembre E, Benetti L, Bonazza P et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114: 851-857.
- 16 - Maestrelli P, Zanolla L, Pozzan M et al. Effect of specific immunotherapy added to pharmacologic treatment and allergen avoidance in asthmatic patients allergic to house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:643-649.
- 17 - Walker SM, Pajno GB, Lima MT, Durham SR. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomised, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:87-93.
- 18 - Bousquet J. Immunotherapy is clinically indicated in the management of allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2139-2142.



LA VACCINAZIONE ANTINFETTIVA NEGLI ALLERGICI

MAURIZIO GALIMBERTI[°] - FABRIZIO SABA^{°°} - ANNA PERINO* - ROBERTO MINIERO**

[°] Attività di Allergologia - ASO Maggiore della Carità - Novara

^{°°} SCDO Medicina Generale - Ospedale Nostra signora di Bonaria ASL 6 - Sanluri (Cagliari)

* S.S.D. Allergologia Età Evolutiva ed Extra Respiratoria - ASO San Luigi - Orbassano (Torino)

** Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche - Università di Torino - ASO OIRM S. Anna

RIASSUNTO

Le vaccinazioni antinfettive sono oggi praticate su un gran numero di soggetti atopici allergici, oggi circa il 20% della popolazione generale, inducendo una serie di riflessioni sulle possibili interferenze tra allergie e vaccinazioni:

- effetto facilitante/inibente delle vaccinazioni sull'atopia
- capacità sensibilizzante degli estratti per vaccinazione antinfettiva
- eventuali particolari cautele da usare nella vaccinazione degli atopici.

Gli Autori hanno esaminato le possibili interferenze tra l'atopia e le vaccinazioni e valutato sia il rischio di sensibilizzazione indotta dai vaccini sia l'eventuale maggior prudenza nel vaccinare gli atopici.

Le conclusioni sono che non vi sono, salvo rari casi, particolari cautele da adottare nel vaccinare gli atopici che fondamentalmente ricevono un beneficio dalla vaccinazione stessa.

La capacità sensibilizzante dei vaccini è rara ed è diagnosticabile nei casi dubbi. Anche la sensibilizzazione al thimerosale non costituisce criterio di esclusione dalla somministrazione di vaccinoterapia.

In definitiva non è assolutamente il caso di escludere gli allergici dalla protezione vaccinale mentre è opportuno fornire informazioni adeguate e più precise ad una utenza che è sempre più conscia dei propri diritti all'informazione corretta e completa.

Infine vale la pena ricordare come i vaccini stessi potrebbero diventare uno strumento terapeutico contro le allergie proprio per l'interferenza dei derivati batterici/virali con i meccanismi di maturazione del sistema immunitario.

PAROLE CHIAVE

Vaccinazione - Ipotesi igienica - Agenti sensibilizzanti - Atopia - Anafilassi - Proteine dell'uovo.

Not Allergol 2004; 23: 103-111

Premessa

La pratica vaccinale è senz'altro una delle più grandi conquiste della medicina ed ha determinato un radicale miglioramento nella salute pubblica di quelle nazioni che hanno attuato dei piani di vaccinazioni di massa per contrastare l'effetto disastroso di molte malattie infettive.

Gli allergici stanno diventando numericamente una consistente percentuale della popolazione generale, le ultime stime si orientano intorno ad una media Europea di circa il 20-25%.

Le vaccinazioni antinfettive sono quindi effettuate su un gran numero di soggetti predisposti all'atopia ed in grado di manifestare reazioni allergiche di vario tipo e gravità.

Diventa quindi necessario valutare se i vaccini antinfettivi:

1. possono condizionare o interferire con i meccanismi che sottendono allo sviluppo delle malattie atopiche e se questa presunta interazione è a carattere positivo (nel senso di una riduzione dell'incidenza della malattie allergiche) o negativo (nel senso di un incremento della loro incidenza);
2. possono indurre effetti collaterali quali la sensibilizzazione allergica verso componenti o additivi degli stessi;
3. debbano essere usati con qualche riguardo particolare nei soggetti atopici.

A proposito del primo punto, una delle teorie al momento più accreditate, la *Hygiene Hypothesis*, sostiene l'incremento delle sensibilizzazioni allergiche in quei

Paesi che adottano lo stile di vita occidentale. Come a dire che più igiene alimentare e personale, case più confortevoli e coibentate, uso precoce di antibiotici e di vaccinazioni di massa, meno infezioni favoriscano lo sbilanciamento del rapporto T_H1/T_H2 verso i T_H2 con una conseguente facilitazione dello sviluppo delle allergie.

A proposito del secondo punto (gli effetti collaterali) si ricorda che la somministrazione di qualsiasi presidio terapeutico è in grado di indurre effetti avversi che classicamente si distinguono in effetti **prevedibili** (Tipo A), quali sovradosaggio relativo ed assoluto, effetti secondari etc., ed **imprevedibili** (Tipo B) quali intolleranza, idiosincrasia, reazioni allergiche ed allergeo-simili.

I preparati per vaccinazione non sono da meno degli altri farmaci utilizzati in terapia anzi, alcune caratteristiche tipiche degli estratti vaccinali, ad es. la composizione proteica della parte attiva, potrebbero essere in grado di determinare reazioni avverse più facilmente di altri prodotti.

Tuttavia l'esperienza e l'osservazione accurata delle norme di buona pratica clinica, il rispetto delle controindicazioni assolute e relative, l'attenzione ai dati anamnestici familiari e personali riducono moltissimo il rischio di reazioni avverse imprevedibili, comprese quelle della linea allergica.

Le sostanze a basso ed alto peso molecolare che possono indurre effetti collaterali della "linea allergica" sono facilmente identificabili nella etichettatura dell'estratto vaccinale; un adeguato esame della loro capacità sensibilizzante ed alcune norme di comportamento possono prevenire reazioni sgradite.

Infine, ultimo punto, si intende valutare



se e in quali casi sia necessario procedere con particolare cautela prima di vaccinare un allergico.

Primo punto in esame: Vaccinazioni ed allergopatie: l'ipotesi igienica

L'incremento costante delle allergopatie non si può spiegare soltanto con la genetica dell'atopia o con l'inquinamento dell'aria. La teoria oggi più accreditata per spiegare questo problema mondiale, quella dell'*Hygiene Hypothesis*, si basa su dati epidemiologici che indicano fortemente come la riduzione delle malattie infettive in genere, soprattutto nella primissima infanzia, possa avere facilitato lo sviluppo delle allergie. Si è notato come bambini che vivono in famiglie numerose, in ambiente rurale con la vicinanza/contiguità con animali, quindi più esposti ad antigeni infettivi fin da molto piccoli, hanno meno probabilità di sviluppare sintomi allergici rispetto ai figli unici, ai primogeniti ed ai coetanei che, pur nello stesso Paese, vivono secondo lo stile di vita occidentale caratterizzato da un elevato livello igienico, personale e degli alimenti, dall'uso precoce di antibioticoterapia, dall'utilizzo di case "pulite", senza animali, ben coibentate, dalla riduzione dell'incidenza di malattie infettive epidemiche grazie alle vaccinazioni di massa oltre che da un diverso tipo d'inquinamento ambientale rispetto ai Paesi più poveri.

Questo perché certe infezioni, soprattutto il contatto precoce con germi "orofecali", sono in grado di ridurre la capacità di *shift* della risposta immunologica da quella di

tipo T_H1 a quella di tipo T_H2 che è caratteristica degli stati atopici.

Evidenze sperimentali permettono di affermare che una esposizione a strutture batteriche e/o virali nella prima infanzia tende a ridurre o a spostare nel tempo l'insorgenza di atopia (figura 1). Questo dato è correlabile ad esempio con un alto tasso di anticorpi anti-Hepatitis A virus (HAV) ed antitossoplasma anche in assenza di malattia in atto. La spiegazione potrebbe consistere nella capacità dei contatti continuativi con questi germi di potenziare la risposta di tipo T_H1 , impedendo o riducendo lo *shift* verso i T_H2 (caratteristica del periodo fetale e neonatale); si è infatti osservato che i lipo-polisaccaridi batterici sono in grado di stimolare una forte liberazione di IL12 che è un potente induttore dei T_H1 . Lo stesso dicasi per il contatto con il bacillo della TBC: in alcuni studi è stato evidenziato un ruolo protettivo verso la sensibilizzazione ad allergeni nei soggetti infettati dal micobatterio o vaccinati con BCG. È stata più volte segnalata una correlazione inversa tra una netta positività al test con PPD ed atopia, tuttavia questo dato, così come l'esame di popolazioni vaccinate con BCG, non è confermato. Probabilmente anche il micobatterio, potente induttore T_H1 , deve essere continuamente presente nell'ambiente determinando una stimolazione continuativa, altrimenti altri fattori ambientali potrebbero interferire stimolando l'espressione genetica della predisposizione atopica.

L'*Hygiene Hypothesis* tuttavia non spiega tutto, ad esempio non è noto quando il contatto con agenti infettivi determina uno *shift* verso i T_H1 , quanto deve durare nel tempo il contatto stesso per mantenere "la prevenzione anti allergica" e come, e quanto, altri fattori infettivi o ambientali interferiscano con la predisposizione genetica all'atopia.

Si è poi osservato che alcune infezioni sono in grado di sbilanciare il rapporto T_H1/T_H2 verso i T_H2 e quindi, in soggetti predisposti geneticamente, evidenziare la malattia allergica. Ad esempio il Virus Respiratorio Sinciziale è strettamente correlato con l'iperreattività bronchiale ed il *wheezing* nella prima infanzia, talora l'insorgenza dei primi sintomi di allergia si evidenzia dopo la parotite, i rhinovirus ed i virus influenzali possono accentuare la flogosi respiratoria ed indurre crisi asmatiche.

Ancora da confermare sono le ipotesi sulla capacità di alcune tossine batteriche di comportarsi da superantigeni e di alcuni streptococchi e dell'*Hemophilus* di indurre liberazione diretta di istamina dai basofili. La vaccinazione di massa è l'unico modo per prevenire l'infezione, ovvero per migliorare la protezione, verso numerose malattie altrimenti mortali o gravemente disabilitanti (poliomielite, vaiolo, etc.) e per le quali di fatto non esiste altro tipo di cura efficace. Risulta difficile ipotizzare l'interruzione delle vaccinazioni di massa nei Paesi occidentalizzati e ancora peggio nei Paesi in via di sviluppo dove la vaccinazione con BCG, morbillo, polio, e pertosse eviterebbe svariati morti o disabili ogni anno.

Studi sull'effetto delle vaccinazioni sul sistema immunitario hanno evidenziato come spesso è riscontrabile una risposta *T_H2-like*, caratterizzata da alto livello di IgE specifiche verso tossine, in alcune fasi della vaccinazione e come una risposta duplice, T_H1/T_H2 , sia da considerarsi la norma dopo vaccinazione per pertosse, morbillo, tetano e difterite oltre che dopo l'immunizzazione spontanea da infezione.

È vero che i soggetti atopici hanno una risposta IgE molto più elevata dei controlli verso la tossina pertossica ma è altrettanto vero che questo fatto non influenza l'incidenza e la prevalenza dell'asma a distanza di tempo dalla vaccinazione; anzi una risposta IgE transitoria sembra un prerequisito per una efficace risposta secondaria IgG antitossina pertossica (figura 2). L'infezione spontanea morbillosa determina una risposta mista (T_H1/T_H2) che durante la fase di convalescenza tende a diventare prevalentemente di tipo T_H2 per l'aner-

Figura 1: L'ipotesi igienica: meno infezioni e più vaccini = più allergie?

Rischio ↑ nei primogeniti ↓ negli altri figli
 Rischio ↓ con titolo Ab anti HAV e ↑ Mantoux pos.
 Rischio ↓ in malattie con assetto T_H1 like (sclerosi multipla)
 Rischio ↓ in famiglie con *life style* antroposofico
 Rischio ↓ in bambini in contatto continuo con bestiame vs bambini dello stesso paese ma non in contatto

Figura 2: Vaccinazioni = aumento delle allergie?

- * La tossina pertossica è un adiuvante per la produzione di IgE in modelli animali
- * La pertosse prolunga lo *wheezing* per varie settimane (blocco β)
- * La vaccinazione antipertosse e antimorbillo aumenta le IgE totali in modo maggiore negli atopici
- * L'aumento di IgE spec. vs tossine, o altre parti attive, è stato correlato ad ↑ reazioni locali da vari vaccini



Figura 3: Vaccinazioni = "anti allergia"?

- La risposta T_H2 è parte della normale risposta protettiva da vaccinazione o da infezione da morbillo, pertosse, tetano, difterite etc.
- Il BCG (potente stimolante T_H1) ha un debole effetto protettivo verso la sensibilizzazione ad inalanti
- L'antinfluenzale protegge dall'asma per lungo tempo dopo l'inoculo
- L'antimorbillo sembra prevenire/ridurre l'asma se somministrato prima dei 3 anni

gia conseguente all'infezione e per la contestuale riduzione della produzione di interleukine della linea T_H1 .
Il vaccino antimorbillo induce una rispo-

sta di tipo T_H2 ma, sia i soggetti guariti dall'infezione spontanea sia, in misura minore, i soggetti vaccinati mostrano addirittura una riduzione della sensibilizzazione ad allergeni inalabili rispetto ai soggetti non infettati e non vaccinati (figura 3). I dati non univoci rilevati fanno pensare che la sensibilizzazione allergica e l'asma bronchiale siano meno frequenti se l'infezione o la vaccinazione avvengono prima dei tre anni d'età.

Certamente da tutti i dati epidemiologici non emerge alcun dato che induca a ritenere le vaccinazioni dei potenziali co-fattori dell'aumento dell'incidenza delle allergopatie.

Si ricorda qui brevemente che in Italia le vaccinazioni si suddividono in **obbligatorie e facoltative**. Al primo gruppo appartengono le vaccinazioni contro difterite,

tetano, epatite B e poliomielite a cui normalmente si associa anche la vaccinazione antipertosse che comunque rientra tra quelle facoltative.

Le vaccinazioni facoltative riguardano la pertosse, la rosolia, la parotite e l'*hemofilus*. La vaccinazione antimeningococco ed antipneumococco sono consigliate negli splenectomizzati ed inserite da poche settimane nel calendario delle vaccinazioni consigliate in età infantile.

Nella figura 4 è riportato il calendario delle vaccinazioni raccomandate nell'infanzia. Per quanto riguarda la poliomielite, si sottolinea come in Italia attualmente si esegua esclusivamente il vaccino Salk (virus uccisi) anziché il vaccino Sabin (virus inattivati), infatti la scomparsa della malattia permette di utilizzare un vaccino sì meno efficace, ma privo di effetti collaterali.

Figura 4: Calendario vaccinale nell'infanzia approvato dall'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) dell'American Academy of Pediatrics (AAP) e dall'American Academy of Family Physicians (AAFP)

Età vaccino	Nascita	1 mese	2 mesi	4 mesi	6 mesi	12 mesi	15 mesi	18 mesi	4-6 anni	11-12 anni	14-16 anni
Epatite B2		Hep B									
		Hep B			Hep B					Hep B	
Difterite Tetano Pertosse 3		DTeP	DTeP	DTeP			DTeP3		DTeP		Td
H influenzae tipo B4			Hib	Hib	Hib	Hib					
Polio 5			IPV	IPV	Polio				Polio		
Rotavirus 6			RV	RV	RV						
Morbillo Parotite Rosolia 7						MMR			MMR2	MM2	
Varicella 8							Var			Var	

I vaccini sono elencati in base all'età di somministrazione dei vaccini raccomandati. Le barre indicano l'intervallo di età per la vaccinazione. Ogni dose non somministrata all'età raccomandata deve essere somministrata come "vaccinazione di recupero" in qualsiasi visita quando esistono l'indicazione e la fattibilità. I margini ovali indicano i vaccini da somministrare se la dose precedente raccomandata non è stata somministrata o è stata somministrata prima dell'età minima raccomandata (da Nelson, modificata).



Secondo punto in esame - prima parte:

Agenti sensibilizzanti dei vaccini

La composizione di un qualsiasi farmaco è complessa. Oltre al principio attivo, sostanza chimica o biologica dotata delle proprietà terapeutiche desiderate ed attiva, sono parte integrante della preparazione farmaceutica altre sostanze chimiche che servono a garantire la biodisponibilità, la stabilità nel tempo e la conservazione del preparato.

In teoria tutte le componenti di un preparato farmacologico, a basso ed alto peso molecolare, possono evocare una reazione allergica, in pratica vi sono sostanze maggiormente sensibilizzanti di altre: è necessario conoscere la composizione dei vaccini e comprendere i meccanismi con cui avviene la sensibilizzazione allergica.

I dati anamnestici e un attento esame della composizione degli estratti sono già più che sufficienti per avere un'idea delle potenziali capacità sensibilizzanti del prodotto preso in esame.

Tutti i componenti chimici, tranne i residui delle lavorazioni, sono dichiarati dal produttore:

- contenuto proteico del vaccino;
- terreni di coltura e loro composizione;
- additivi, conservanti e stabilizzanti l'estratto presenti in quantità stabilite ed ammesse;
- antibiotici come antisettici.

Talora possono essere rinvenuti composti chimici estranei alla preparazione stessa che rappresentano dei residui involontari dovuti alle procedure di lavorazione industriale. Questi "inquinanti" (ad esempio tracce di nichel, gelatine) sono presenti in quantità infinitesimali e, anche se rarissimamente, possono essere coinvolti in reazioni allergiche in soggetti sensibilizzati. Le molecole per uso terapeutico sono, per la maggior parte,

apteni, sostanze chimiche "semplici" a basso peso molecolare, che diventano antigeni sensibilizzanti dopo il processo di "aptenizzazione": legame covalente irreversibile con proteine carrier (tissutali, plasmatiche o di membrana). La maggior parte dei farmaci allergizzanti, dopo trasformazione metabolica, si lega al carrier in un prodotto "reattivo". L'antigene neofornato, adeguatamente presentato alle cellule T, può indurre una risposta anticorpale o cellulosa mediata (sensibilità ritardata, citotossicità). Se il farmaco è di per sé una sostanza complessa ad alto peso molecolare (*plasma expanders*, sieri, enzimi, **vaccini**) è già un antigene completo.

I vaccini antinfettivi contengono ovviamente sia apteni sia, soprattutto, antigeni completi in quanto il principio attivo è solitamente un insieme di strutture proteiche o glicoproteiche in grado di indurre una risposta immunologica sia primaria che secondaria (figura 5).

Altri apteni/antigeni possono derivare dagli additivi o essere neo-generati nelle preparazioni commerciali (figura 6).

Nel siero di soggetti che hanno sperimentato reazioni avverse anafilattiche, da varie classi di farmaci, sono stati rilevati anticorpi anti farmaco (o suo metabolita) di tipo IgE, variamente persistenti nel tempo; in altri casi si sono trovati anticorpi IgE o IgG nei confronti di residui della lavorazione come le gelatine. Altre reazioni sono sostenute dalla formazione di immunocomplessi anti-farmaco e da sensibilizzazione di tipo ritardato verso antibiotici (penicillina, neomicina, disinfettanti, tiomersale, etc.).

La via di somministrazione del farmaco può

facilitare un certo tipo di sensibilizzazione (es. topico - dermatite da contatto) ma non è condizionante in quanto la risposta immune dipende da molti altri fattori dipendenti e non dall'antigene e dalla modalità di presentazione.

Secondo punto in esame - seconda parte:

Effetti collaterali e reazioni sospette "allergiche"

Le reazioni avverse locali da vaccinoterapia sono di regola prevedibili, anzi dovrebbero addirittura essere ridotte al minimo o inesistenti. Esse riflettono spesso una pratica vaccinale scorretta. Le reazioni generalizzate sono in parte prevedibili, o meglio attese, in quanto corrispondono ad una risposta immunologica, quando non ad una simulazione di infezione, compatibile con gli intenti terapeutici e con le caratteristiche tipiche del farmaco.

In alcuni casi anche le reazioni anafilattiche che solitamente sono "imprevedibili" potrebbero riflettere una pratica clinica non corretta o imprudente.

Tra le reazioni avverse è importante cercare di identificare quelle sospettabili come allergiche e cercare di impostare una prevenzione adeguata.

E' intuitivo come la prima cosa da fare sia di verificare la corrispondenza della reazione riferita o descritta al gruppo "delle malattie allergiche": non si possono considerare come allergiche quelle reazioni che non sono previste dalla classificazione di Gell e Coombs (ad esempio accessi glutei che simulano un angioedema).

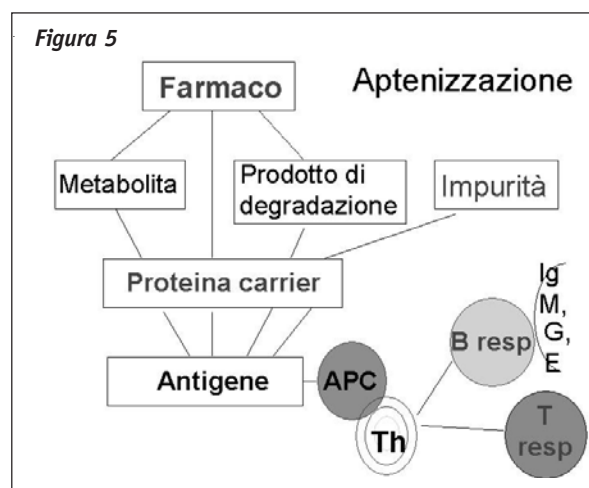


Figura 6: Apteni/antigeni dei vaccini

- Proteine: uovo (pollo/oca) e gelatine
- Thiomersale (mercurio tiosalicilato)
- Aminoglicosidici (neomicina, kanamicina)
- Formaldeide, dibutilftalato
- Caseina
- Ruolo dubbio/da precisare: mais (amido), lattosio, alluminio idrossido



Anche il rapporto cronologico tra somministrazione e reazione, se quest'ultima si è verificata alla prima o alle somministrazioni successive (quelle allergiche alla prima somministrazione sono rarissime) può consentire di inquadrare meglio il problema.

Altra valutazione importante è quella del rischio familiare di atopìa e la conoscenza dello stato attuale di sensibilizzazioni già riconosciute, in quanto rappresentano uno strumento utile per prevenire dei "contatti occulti" con ingredienti dell'estratto vaccinale (es. penicillina).

Le reazioni locali sono riferibili a due cause principali: la prima è una somministrazione non corretta (estratto troppo freddo o inoculato non profondamente nel muscolo, etc.), la seconda ad una particolare reattività dell'ospite verso un adiuvante, questa rappresenta la maggior parte delle reazioni avverse da vaccinoterapia e può mimare una reazione allergica.

Consistono in lieve edema e dolore locale che in alcuni casi persiste anche per svariate ore. L'adiuvante (calcio fosfato o alluminio idrossido) ha lo scopo di ritardare il rilascio del principio attivo e di potenziare la risposta immunologica dell'ospite. Tuttavia, specialmente l'alluminio idrossido ha la capacità di indurre reazioni flogistiche granulomatose che possono anche essere persistenti nel tempo; si tratta solitamente di reazioni rilevabili dopo anni di vaccinoterapia iposensibilizzante con estratti allergici. Solitamente queste reazioni sono dovute ad inoculazione troppo superficiale, ad esempio in sede intradermica.

Più raramente sono evidenziabili reazioni locali immunologiche da reazione da

ipersensibilità ritardata (tipo IV di Gell e Coombs) verso thiomersale ed altri componenti sensibilizzanti da contatto. La sensibilizzazione al thiomersale, che peraltro non è da considerare un ostacolo alla somministrazione in sicurezza del vaccino, determina delle reazioni granulomatose ritardate e talora eczema nella sede di inoculo; il problema dovrebbe essere risolto con l'eliminazione del conservante dalle preparazioni vaccinali più recenti (figura 7).

La sensibilizzazione alla neomicina evoca eczema locale persistente anche per lungo tempo e potrebbe condizionare le modalità di successiva vaccinazione.

Reazioni immunologiche di solito conseguono a dosi ripetute di anatossina, e sono correlabili con il titolo di antitossina pre-esistente; possono essere:

- mediate da IgE, ed altri anticorpi, spesso riscontrate nel siero di soggetti con reazioni anafilattiche e dirette soprattutto verso gelatine, proteine dell'uovo crudo, antibiotici etc.
- espressione di una reazione ritardata (le anatossine sono antigeni timo-dipendenti).

Inoltre sono stati segnalati fenomeni autoimmuni a patogenesi non chiarita (forse *trigger* su una base genetica) da vaccini a virus vivi attenuati e da vaccini ricombinanti (formazione di immunocomplessi e attivazione diretta del complemento).

Altre cause di reazioni avverse immunologiche, oltre alla presenza di residui dalla preparazione o conservanti, e minime quantità di proteine dell'uovo (rischio limitato

ad alcuni tra i soggetti sensibilizzati all'uovo, quelli con pregressa anafilassi) sono la caseina e le gelatine che possono indurre sensibilizzazione IgE e successive reazioni anche sistemiche.

Il ruolo anafilattogeno di altri eccipienti (mais, lattosio) e dell'adiuvante ALOH₃ è più ipotetico che reale.

L'insorgenza di reazione avversa, da sensibilizzazione allergica vera, potrebbe condizionare la successiva somministrazione dell'estratto vaccinale in caso di richiamo, o di somministrazione di altri vaccini, ma sono una evenienza molto rara.

Le controindicazioni "vere" possono essere relative o assolute, persistenti o transitorie e dipendono sia dalla situazione clinica dell'ospite sia dalla tipologia di estratto che intendiamo utilizzare (figura 8).

Oltre all'allergia al vaccino, o a qualsiasi dei suoi componenti, non si vaccina una gravida con virus vivi attenuati in grado di indurre una malattia pericolosa per il feto (controindicazione assoluta alla vaccinazione antirosolia) ovvero si evita una seconda dose di antipolio per os in caso di paralisi flaccida dopo la prima somministrazione.

Va evitata la vaccinazione, soprattutto con virus vivi, di soggetti in trattamento corticosteroidico sistemico protratto; oltre all'inefficacia della vaccinazione si potrebbero manifestare effetti avversi da insufficiente risposta immunologica verso gli antigeni virali.

Non si devono vaccinare con l'antipertosse i soggetti con malattie neurologiche evolutive, e viene raccomandato l'Injective Polio Virus (IPV) anziché l' Oral Polio Virus (OPV) nei casi di paralisi cerebrale; e sono assolutamente da evitare vaccini con virus

Figura 7

RICORDARE CHE:

- Reazioni avverse allergiche al primo inoculo sono rare, avvengono solo in soggetti già sensibilizzati
- La sensibilizzazione potrebbe essere inapparente (*occult exposure*)
- La sensibilizzazione ad un antigene richiede più contatti con l'agente sensibilizzante
- Un soggetto sensibilizzato ad un aptene/antigene non è per forza allergico a tutto!! (l'allergico ad acari non è per definizione allergico all'uovo o alla neomicina)
- Le sensibilizzazioni di tipo IV (Thiomersale) danno solitamente reazioni locali anche se estese

Figura 8

Le controindicazioni vere (assolute/relative - persistenti/transitorie) dipendono dal tipo di vaccino che deve essere somministrato e dalla patologia di base del soggetto

- Turbe neurologiche evolutive (epilessia, encefalopatia)
- Disordini immunologici (AIDS, deficienze immunitarie congenite ed acquisite)
- ADR grave dopo la prima somministrazione (encefalite, paralisi flaccida, convulsioni non febbrili)
- Malattie acute febbrili, trattamenti con GCS sistemici



vivi in corso di AIDS e/o sclerosi multipla. E' meglio rinviare le vaccinazioni in caso di malattia acuta febbrile o di asma in atto. Altre reazioni o stati clinici non controindicano nulla:

- Eczemi o altre dermatiti localizzate, dermatografismo
- Trattamento con glucocorticoidi topici, o sistemici a basse dosi, ed antibiotici
- Sospetta incubazione di malattie infettive
- Malattie neurologiche non evolutive; S. Down
- Pregresso ittero neonatale
- Atopia

l'elenco sopra riportato dovrebbe oggi apparire ridondante e forse retorico, almeno, la professionalità degli operatori dovrebbe renderlo tale.

Terzo punto in esame: Vaccinazione antinfettiva negli allergici

Gli atopici hanno una "predisposizione genetica" che condiziona lo sviluppo della loro malattia. L'ereditarietà dei tratti tipici dell'atopia è complessa in quanto i cromosomi che condizionano la risposta immunologica, e determinano la capacità genetica di attivare una risposta IgE nei confronti di antigeni che usualmente sono ben tollerati, sono più di uno (geni dell'immunoriposta che si trovano sui cromosomi: 5, 6, 7, 11, 14, 16 e che codificano per varie molecole immuno-competenti, dalle interleukine alle chemochine, dagli anticorpi alle molecole di adesione).

La genetica dell'individuo condiziona sia la capacità di rispondere a determinati epitopi antigenici sia l'intensità, e la precocità, della risposta.

L'ambiente, inteso anche come le modalità di esposizione ai vari fattori facilitanti o interferenti sulla sensibilizzazione allergica, condiziona la sensibilizzazione dei soggetti atopici ad uno o più allergeni e l'espressione clinica della malattia nei soggetti già sensibilizzati.

Alcune sensibilizzazioni IgE mediate, ad esempio quella al veleno di imenotteri o

verso penicilline, sembrerebbero attribuibili al tipo di antigene presentato, alle modalità di presentazione e/o da fattori facilitanti ancora non noti: non è chiaro infatti se si presentano in soggetti geneticamente predisposti o se sono "acquisite". Il soggetto atopico non è un "marziano"; l'atopia è una caratteristica di circa il 25% della popolazione generale nella maggior parte dei Paesi occidentali.

Le sensibilizzazioni "acquisite" sono proprio tali e fanno parte del bagaglio immunologico esclusivo di quel soggetto pertanto, allo stato attuale delle conoscenze, l'esecuzione di particolari indagini sui discendenti di soggetti allergici a farmaci è uno spreco di risorse e non ha alcun significato clinico.

E' opportuno ricordare le poche regole utili per vaccinare con sicurezza un soggetto atopico (figure 9, 10):

- E' consigliabile posticipare la somministrazione di vaccini antinfettivi in allergici con riacutizzazione di malattia in atto ovvero contestualmente alla somministrazione di estratto iniettivo per la vaccinoterapia allergene specifica. Nel primo caso è sufficiente posticipare l'inoculo di vaccino di alcuni giorni, il tempo sufficiente per riportare sotto controllo i sintomi allergici e/o diagnosticare e trattare una infezione intercorrente.

Nel secondo caso il problema consiste nella difficoltà di distinguere tra i sintomi indotti dall'estratto vaccinale ed eventuali reazioni da intolleranza a quello antiallergico: nel dubbio meglio evitare problemi, bastano 24/48 ore, il tempo di escludere reazioni avverse di tipo B indotte dal vaccino antiallergico. La vaccinazione antitetanica si somministra comunque qualora ne esistesse l'indicazione

- L'asma cronico è un fattore di rischio per reazioni sistemiche: mettere l'asma ben sotto controllo prima di vaccinare.
- E' raro che un allergico abbia bisogno di corticosteroidi sistemici se non a bolo e per tempi molto limitati. (L'uso di corticosteroidi ritardo è sconsigliato in tutte le Linee Guida internazionali sia per il trattamento delle allergopatie respiratorie sia per il trattamento delle dermatiti).

- Rilevare con accuratezza i dati anamnestici utili ad evidenziare precedenti personali (ad es. pregressa anafilassi) o criticità nelle condizioni generali di salute che possano risultare in un maggior rischio di reazioni avverse e consentano di identificare con ragionevole sicurezza eventuali controindicazioni relative o assolute alla vaccinazione. Le domande dovranno essere poste in modo da non suggerire alcuna risposta: gli utenti non sono in grado di sapere con esattezza se sono o non sono allergici a qualcosa: è l'operatore che indaga con delicatezza e senza apprensione.

- Le madri sono in grado di riferire se il piccolo ha avuto delle malattie cutanee

Figura 9: Soggetti atopici e vaccinazioni

- La sensibilizzazione acquisita ad apteni, farmaci, additivi etc. è riferita solo a quella/e sostanza/e
- Pregresse reazioni a farmaci nei parenti sono insignificanti
- Alcune infezioni spontanee aumentano l'espressione di malattie allergiche per la depressione immunitaria correlata (morbillo ⇒ DA)
- Lo stato di "atopico" non controindica alcuna vaccinazione

Figura 10

Si posticipa la vaccinazione di un allergico quando:

- E' in crisi asmatica o con DA diffusa in atto
- E' in trattamento con glucocorticoidi sistemici
- Ha assunto vaccino antiallergico da 24/48 ore
- Riferisce un episodio infettivo, o reazione anafilattica, recente (pochi giorni)
- In caso di riferita anafilassi richiedere valutazione specialistica



(ricordare ad esempio la dermatite atopica con la distribuzione tipica delle lesioni volto, padiglioni auricolari, cavo antecubitale e popliteo, xerosi cutanea) o ha una maggior "fragilità" delle vie aeree (tosse, rinite, fischi al respiro). La familiarità serve solo per confermare il dato precedente: l'atopia di per sè non controindica alcuna vaccinazione, una malattia allergica in atto richiede semplicemente di posporre l'inoculo (*figura 10*).

Altre informazioni riguardano la tolleranza di farmaci e/o vaccinazioni precedenti: si ottengono informazioni che indicano la necessità di ulteriori approfondimenti, magari con l'aiuto dello specialista. Vale sempre la pena farsi spiegare in dettaglio, con parole proprie degli utenti, che cosa è successo.

Altre piccole regole di comportamento evitano risposte ansiose da parte della madre e/o del vaccinando che possono confondere ulteriormente le cose o creare degli stati conflittuali.

Va tenuto ben presente che una mamma spaventata, o con le idee confuse, è un soggetto pericolosamente aggressivo ed in grado di indurre disagio ed incertezze anche in operatori, medici e non, esperti e navigati. Diventa necessario dare informazioni chiare e con tono di voce tranquillo, accennare sempre ad un sorriso anche quan-

do vengono riferiti dati poco chiari o di dubbia interpretazione: è meglio in questo caso posporre la vaccinazione e fissare un nuovo appuntamento e/o un contatto con uno specialista.

E' invalso l'uso da parte degli operatori di liquidare ogni pur piccolo rischio, soprattutto per gli atopici, dichiarando di non potersi assumere responsabilità perché "potrebbe avere uno shock e morire". Un medico che non si assume la responsabilità di curare ... può farlo?

E poi che senso ha spaventare inutilmente le persone, con il rischio di esporre un soggetto a malattie gravi, se analizzando le casistiche relative ai casi di anafilassi di vario grado dopo una dose di vaccino (5/6 casi per milione di dosi/anno) si concorderebbe tutti che il rischio di reazioni allergiche è veramente minimo?

Ed in caso di contenzioso? Il panico indotto inopinatamente, ed il conseguente peggioramento della qualità di vita, sono fattori valutabili come possibile "danno ingiusto"? Forse sì.

Si consideri inoltre la perdita di credibilità generata nella stragrande maggioranza dei casi dall'esito dei successivi accertamenti: la valutazione specialistica, ed i test relativi, sono quasi sempre negativi; le vere controindicazioni da sensibilizzazione allergica agli estratti sono rarissime.

L'informazione corretta all'utente, ed il consultare lo specialista nei casi dubbi, per-

mettono di effettuare il proprio lavoro con tranquillità e riducendo al minimo i rischi connessi con la pratica clinica.

Per lungo tempo si è parlato ed enfatizzato della pericolosità della somministrazione di vaccini negli allergici alle proteine dell'uovo: forse un chiarimento su come trattare questi casi particolari si impone. Intanto i veri allergici alle uova con un alto grado di sensibilizzazione già in età neonatale sono veramente pochi: in caso di pregresse sospette reazioni alle proteine dell'uovo è opportuna una valutazione specialistica e l'esecuzione di test adeguati al quesito.

Non va comunque dimenticato che sia i test cutanei sia i challenge orali possono confermare una sensibilizzazione all'uovo ma non sono in ogni caso predittivi per una possibile reazione da vaccino. Inoltre il maggior numero di reazioni allergiche all'MPR (Morbillio Parotite Rosolia) che contiene proteine dell'uovo è stato rilevato in soggetti non allergici all'uovo. In questi casi sono state rilevate IgE specifiche nei confronti della gelatina idrolizzata ritenuta il possibile agente eziologico.

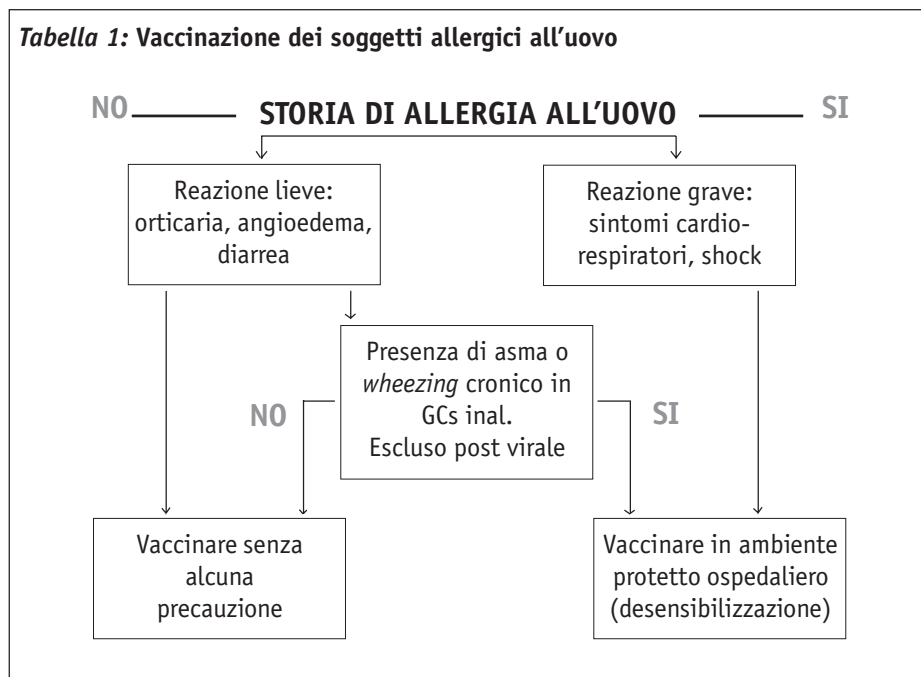
Il test con l'estratto MPR non è usualmente indicato mentre quello con estratto anti febbre gialla o antinfluenzale sembra indicato in soggetti con precedenti anafilattici dopo ingestione di uova.

In rari casi di reazione allergica da vaccino è stata evidenziata una sensibilizzazione verso allergeni dell'uovo crudo, verosimilmente termolabili, in soggetti adulti senza alcun precedente anamnestico di intolleranza alle uova.

Il problema "allergia all'uovo" è verosimilmente sovrastimato; il residuo di allergene dell'uovo negli estratti "egg derived" (antinfluenzale, MPR, febbre gialla) è minimo, poche decine di picogrammi, una dose non sufficiente di solito a evocare reazioni allergiche, infatti gli allergici alle uova vaccinati senza particolari precauzioni tollerano al 99% l'estratto somministrato. Anche il rischio di anafilassi per l'antinfluenzale, che pur contiene un maggior quantitativo di residuo allergenico, non supera il 5 per milione di dosi somministrate.

In caso di soggetti allergici all'uovo, senza precedenti anafilattici, è sufficiente tenere in osservazione il paziente per circa 90 primi dopo l'inoculo monitorando la comparsa di eventuali sintomi di

Tabella 1: Vaccinazione dei soggetti allergici all'uovo





qualsiasi natura.

La vaccinazione è controindicata "tout court" solo nei soggetti che hanno dei precedenti gravi, una reazione allergica acuta o una reazione anafilattica. In questi casi, salvo la controversa utilità dei test per l'uovo, potrebbero essere necessari test per identificare sensibilizzazioni ad altre componenti del vaccino, ad esempio alla gelatina.

Le modalità di somministrazione di vaccino in soggetti con accertata anafilassi da proteine dell'uovo sono ben diverse dal caso precedente: vanno vaccinati solo contro le malattie altrimenti non evitabili/curabili in ambiente ospedaliero protetto. Per ambiente ospedaliero protetto si intende un Presidio Ospedaliero, preferibilmente sede del Dipartimento di Emergenza e Accettazione (DEA), con la disponibilità di un medico Anestesista Rianimatore presente nella struttura, di infermieri ben formati ed esperti e di attrezzature per la ventilazione assistita ed eventuali manovre rianimatorie.

Si allega il diagramma di flusso comportamentale nei casi di allergia all'uovo (tabella 1).

Alcuni Autori hanno proposto di sottoporre i soggetti allergici all'uovo, con gravi precedenti, ad una sorta di "desensibilizzazione rapida" con l'idea di ridurre i rischi da inoculo.

Lo schema di desensibilizzazione presentato è relativo ai casi di positività al test cutaneo verso l'estratto vaccinale (JACI 1998) e va praticato in ambiente ospedaliero protetto. La periodicità dell'inoculo è di 15/20 minuti e si procede con quantità incrementali iniziando da: 0,05 mL di una soluzione 1/10 seguito da 0,05 mL d'estratto; dopo altri 15-20 minuti si continua con 0,10 mL si prosegue con 0,15 mL e 0,20 mL d'estratto seguito, sempre dopo 15-20 minuti, dalla dose restante.

Ovviamente questo presentato non è l'unico schema proposto, tuttavia è opportuno precisare che alcuni Autori negano l'opportunità di adottare un qualsivoglia schema di "desensibilizzazione rapida" in quanto non dà alcun vantaggio rispetto all'inoculo classico della dose intera; tutti concor-

dano con la necessità di effettuare la vaccinazione dei soggetti con pregressa anafilassi da qualsiasi allergene (non solo precedenti vaccinazioni) in ambiente protetto.

Conclusioni

L'ipotesi igienica ha messo in discussione il ruolo della vaccino-terapia antinfettiva come possibile induttore di uno *shift* $T_H1 \Rightarrow T_H2$ e relativo incremento delle sensibilizzazioni allergiche.

Tuttavia al momento non vi è alcuna prova certa che le vaccinazioni antinfettive peggiorino le risposte allergiche anzi, in alcuni casi, sembrerebbero avere un ruolo protettivo anche verso l'atopia.

Pensare di modificare gli schemi di vaccinazione di massa, privando i piccoli atopici della protezione vaccinale per ridurre il rischio di sensibilizzazioni allergiche non ha alcun senso, anzi è meglio in ogni caso che essi siano regolarmente vaccinati.

Oltre a ciò va rivisto anche il reale peso delle reazioni allergiche gravi indotte dalle vaccinazioni: sono molto rare, in gran parte prevenibili e di fatto controindicano ben poche vaccinazioni.

Lo sforzo di ridurre additivi, conservanti, disinfettanti etc. nella preparazione degli estratti vaccinali potrebbe migliorare ulteriormente la loro sicurezza. L'uso di nuovi adiuvanti più T_H1 orientati potrebbe ulteriormente migliorare la qualità della risposta e fugare le incertezze sulla possibile capacità di favorire l'atopia.

Tuttavia è giusto interrogarsi sulla ragionevolezza di volere in tutti i modi spingere la risposta immunitaria verso il "sistema T_H1 -like" per "bloccare" i T_H2 : entrambe le risposte sono espressioni funzionali di un equilibrio necessario per disporre di una risposta antinfettiva ottimale.

Il Sistema Immunitario è caratterizzato da equilibri dinamici complessi, e non ancora completamente conosciuti, dove anche altre popolazioni di cellule T, orientate funzionalmente come "regolatorie", cooperano al mantenimento dell'omeostasi. È importante ricordare come alcune malattie

T_H1 -like riferibili allo stile di vita occidentale, ad esempio diabete giovanile insulino-dipendente e sclerosi sistemica, beneficiano della somministrazione di BCG che è notoriamente un forte induttore di risposta di tipo T_H1 . Non solo, la tolleranza verso gli allergeni, mediata da una risposta IgG in assenza di produzione di IgE, è un effetto protettivo "antiallergico" di tipo T_H2 .

D'altro canto, se le allergie fossero anche la risultanza di una minore morbilità per infezioni, in mancanza di adeguate conoscenze su come, quando, di che tipo, intensità e durata, debba essere lo stimolo infettivo "antiallergico", vanno risolte una serie di quesiti e probabilmente effettuate delle scelte di vita:

- È meglio avere una aspettativa di vita breve (associata a morbilità e mortalità da morbillo, difterite, TBC e quant'altro) oppure curare delle malattie, sia pure croniche, come la rinite e l'asma allergico?
- Ha più senso continuare a proteggere i bambini dalle infezioni, studiando contestualmente i meccanismi patogenetici cellulari e/o molecolari delle allergie, oppure non vaccinare per evitare ipotetici risibili rischi allergici?
- Siamo sicuri che anche le vaccinazioni, soprattutto quelle della prima infanzia, favorendo comunque lo *switch* T_H2/T_H1 non siano addirittura "protettive" nei confronti delle allergie?

Infine un'ultima considerazione, i vaccini potrebbero diventare anche degli interessanti strumenti di prevenzione della sensibilizzazione allergica. È stato ipotizzato che, analogamente a quanto evidenziabile con la somministrazione contemporanea di più estratti (ad esempio difterite, pertosse, tetano), con l'aumento della risposta T_H1 -like e la riduzione di IgE e delle IgG4 specifiche antitossoidi, la possibilità di "coniugare" o "co-presentare" antigeni batterici o virali, forti induttori di IL 12 e dello *shift* T_H1 , assieme ad allergeni potrebbe determinare l'induzione della tolleranza verso l'epitopo allergenico co-presentato.



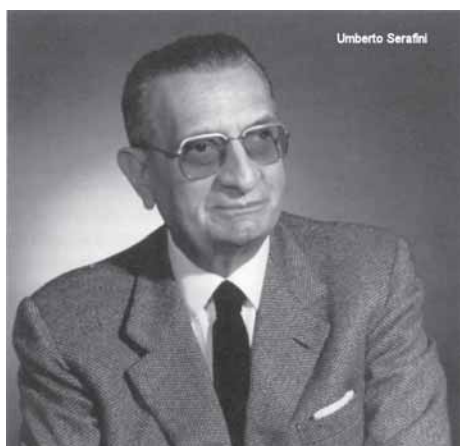
Bibliografia essenziale

1. Galimberti M, Cantone R, Infelise V. I test cutanei nella diagnostica della farmaco allergia. Atti 2° Convegno Regionale di Allergologia. Ed. Mattioli, 1988; 32-37.
2. Galimberti M, Cantone R, Parachini F. Utilizzo pratico del test dose. *Not Allergol* 1989;8:87-95.
3. Aberer W. Vaccination despite thimerosal sensitivity. *Contact Dermatitis* 1991;24:6-10.
4. Ortolani C. Criteri generali di trattamento della allergia a farmaci. Atti Corso monotematico S.I.A.I.C. Bari 1994, p. 123.
5. James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med* 1995; 332:1262-1266.
6. Matricardi PM. Infections preventing atopy: facts and new questions. *Allergy* 1997;52:879-882.
7. Cockson W, Moffatt MF. Asthma: an epidemic in the absence of infection. *Science* 1997;275: 41-42.
8. Galimberti M, Falagiani P, Brenna OV, Alciato P, Gareri F, Donner CF. Adjuvanti ed immunoterapia: Alluminio idrossido e calcio fosfato a confronto. *Not Allergol* 1997;16:72-77.
9. Nicklas RA, Bernstein LI, James T, et al. Avian based vaccine in "The diagnosis and management of anaphylaxis". *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:S491-492.
10. Zimmerman B, Zimmerman RS. Adverse reactions to vaccines. In Middleton (Ed.) *Allergy Principles and Practice*. Mosby 1998, Vol 2; Cap.85:1183-1198.
11. Zannino L. Le vaccinazioni. Perché, quando e come. Editeam 1999.
12. Assa A, Lierl M. Effect of acellular pertussis vaccine on the development of allergic sensitization to environmental allergens in adults. *J Allergy Clin Immunol* 1999;105:170-175.
13. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M, Bonini S. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000;320: 412-417.
14. Holgate ST. Allergic disorders. *BMJ* 2000; 320:231-234.
15. Gruchalla R. Understanding drug allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:S637-644.
16. Kelso JM. Raw egg allergy. A potential issue in vaccine allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:990.
17. Kramarz P et al. Does influenza vaccination exacerbate asthma. *Archives of Family Medicine* 2000;9(7):617-623.
18. Wanke CA. Do probiotics prevent childhood illness? *BMJ* 2001;322:1327-1328.
19. Tokura Y, Rocken M, Clarck RAF, Maureer M, Grabbe S, Haliasos E, Takigawa M, Sinha AA. What are the most promising strategies for the therapeutic immunomodulation of allergic diseases? *Exp Dermatol* 2001;10:128-140.
20. Suneja T, Belsito DV. Thimerosal in the detection of clinically relevant allergic contact reaction. *J Am Acad Dermatology* 2001;45:23-27.
21. Grüber C, Nilsson L, Björkstén B. Do early children immunization influence the development of atopy and do cause allergic reactions? *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:296-311.
22. Yazdanbakhsh M, Kreamsner PG, van Ree R. Allergy, parasites and the hygiene hypothesis. *Science* 2002;296:490-494.
23. Hirokado M, Takamasu T, Takenouchi H, Kotoyori T, Kurihara K. Measles vaccination for children with allergic diseases. *Aerugi* 2002 Aug;51(8):622-629.
24. Azzari C. Le vaccinazioni negli allergici. In: *Trattato Italiano di Allergologia*. *Selecta Medica* 2002, Vol. 2; Cap. 40:1017-1020.
25. Hopkins JM. The rise of atopy and links to infection. *Allergy* 2002;57:5-9.
26. Perino A, Galimberti M, Saba F, Cadario G. Infezioni respiratorie ed asma. *Giorn It Allergol Immunol Clin* 2000;10:207-221.
27. Miniero R, Saracco P, Savoia D, Tardivo I, Scolaro C. Prevenzione e trattamento delle infezioni nei pazienti splenectomizzati o con iposplenismo funzionale. *Grand'Angolo di Edit-Symposia* 2004;2:59-64.

IN MEMORIA DEL PROFESSOR UMBERTO SERAFINI

Roma, 18 novembre 1912 - Roma, 22 gennaio 2005

EMANUELE ERRIGO



È scomparso il 22 gennaio 2005, all'età di 92 anni, il prof. Umberto Serafini, uno dei pionieri nel campo dell'allergologia e dell'immunologia clinica.

Dal suo "curriculum" appare evidente un'attività scientifica, didattica e professionale di prim'ordine, ricchissima di esperienze, di interessi, di cariche prestigiose e di carichi onerosi.

Assolutamente brillante è stata la sua *carriera universitaria*. Il prof. Serafini, Aiuto della Clinica Medica di Roma, nel 1954 si trasferì a Firenze, quale Aiuto della Clinica Medica, allora diretta dal prof. Lunedei. Dopo aver vinto il relativo concorso, si trasferì nel 1960 a Sassari, dapprima alla Direzione della Cattedra di Semeiotica Medica e poi di Patologia Medica e di Clinica Medica; successivamente, fu chiamato a Firenze a dirigere l'Istituto di Patologia Medica. Nel 1970 fu eletto Preside della Facoltà medica dell'Ateneo fiorentino.

Dal 1972 si è trasferito all'Università di Roma, dapprima alla Cattedra della III Patologia Medica e poi della IV Clinica Medi-

ca ed infine, dal 1979, alla Cattedra della I Clinica Medica, dove aveva iniziato la carriera universitaria e dove è rimasto fino al suo collocamento fuori ruolo (novembre 1983). Nel 1991 è stato nominato *Professore Emerito di Clinica Medica dell'Università "La Sapienza" di Roma*.

Nel 1968 ha istituito per la prima volta in Italia una *Scuola di Specializzazione in Allergologia* (poi divenuta *Scuola di Specializzazione in Allergologia ed Immunologia Clinica*), che ha diretto fino al 1988, dapprima a Firenze e poi a Roma.

All'Università il prof. Serafini ha dedicato molte energie, sia come docente che negli incarichi istituzionali e organizzativi, spesso assai gravosi, ma assunti con notevole disponibilità di servizio ed espletati con rigorosa puntualità. Era innato in lui il senso del dovere ed ha portato avanti con impegno e dedizione la sua scelta di vita. Nei vari Istituti da lui diretti ha svolto sempre un'intensa attività didattica, organizzativa ed assistenziale, creando e guidando collaboratori e gruppi di ricerca di notevole livello, nonché stabilendo rapporti scientifici con autorevoli studiosi e con importanti Istituti di ricerca, italiani e stranieri.

La sua *attività scientifica*, concretizzatasi in oltre 320 pubblicazioni personali (in aggiunta a molte centinaia dei suoi Collaboratori), è stata ampiamente riconosciuta ed apprezzata ed è stata oggetto di numerose Relazioni a Congressi nazionali ed internazionali. In proposito, basti ricordare gli studi pionieristici sulle azioni dell'istamina e dei suoi antagonisti, sulla pollinosi (in particolare, sulla pollinosi da Parietaria), sulle sindromi reattive da medicinali, sull'autoimmunità organo-specifica e non organo-spe-

cifica. I suoi studi più recenti riguardano la prevenzione della morte per asma bronchiale e le interferenze tra varie malattie infettive e sindromi allergiche, riprendendo antiche personali osservazioni del 1950, che anticipavano le nozioni odierne sul possibile ruolo protettivo di alcune infezioni verso le allergopatie. Altri campi di studio hanno riguardato la pneumologia (alveoliti fibrosanti, rickettsiosi polmonari, etc.), la cardiologia e l'angiologia (cuore polmonare acuto e cronico, diagnostica dei disordini vascolari cerebrali, etc.), l'endocrinologia, l'ematologia e la cronobiologia.

Assai vasta è stata la sua *attività trattatistica*, costituita – oltre che dalla collaborazione a molti Trattati, italiani e stranieri – da vari volumi su argomenti di allergologia e immunologia clinica ("*La pollinosi*", "*Gli antistaminici di sintesi*", "*Principi di Immunologia Clinica e Allergologia*", "*Immunologia Clinica e Allergologia*") e di medicina interna ("*Nuovi orientamenti in Medicina Interna*" e "*Compendio di Medicina Interna*", quest'ultimo largamente apprezzato anche dagli studenti).

In merito all'*attività in campo internazionale*, dopo un lungo lavoro preparatorio, nel corso del Congresso Europeo di Allergologia, organizzato a Firenze nel settembre 1956, il prof. Serafini, insieme ai Delegati delle 13 Società nazionali europee, fondò l'*European Academy of Allergy*, con il fine di assicurare una stretta collaborazione tra le varie Nazioni europee nel campo dell'allergologia (insegnamento, ricerca scientifica, organizzazione di Congressi), prima cioè che l'idea della collaborazione europea si affermasse nel 1957 con la creazione della Comunità Europea. Il

prof. Serafini, che allora aveva soltanto 44 anni, fu nominato *Presidente dell'Accademia Europea di Allergia* per il triennio 1956-1959; per 30 anni, fino al 1989, è stato poi rieletto nel Comitato Esecutivo dell'Accademia.

Nel 1967 il prof. Serafini, essendo stato Presidente-eletto nel triennio precedente, è stato nominato *Presidente dell'International Association of Allergology* per il triennio 1967-70, divenendone poi Past-President (1970-1973).

E' stato, inoltre, membro attivo di numerose Società internazionali, tra cui la "Royal Society of Medicine", la "International Society of Internal Medicine", la "New York Academy of Sciences", la "American Academy of Allergy" e la "British Society for Immunology", oltre che membro dei "Tableaux et Comités d'Experts de l'Immunologie" dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. E' stato Membro Onorario di numerose Società, europee ed extra-europee, di Allergologia e Immunologia Clinica.

Ha ricevuto l' "Award of Merit" dell'American College of Allergists e la "Special Award" dell'European Academy of Allergology and Clinical Immunology "for his outstanding contribution in the field of Allergology". Nel 1973 gli è stata conferita la Laurea "Honoris Causa" dell'Università di Reims.

Per quanto riguarda le *Società nazionali*, nel 1969 il prof. Serafini, che ne era stato valido Segretario sin dal 1953, cioè sin dalla fondazione, fu eletto *Presidente della Società Italiana di Allergologia*, dando vita alla riorganizzazione su basi moderne della Società stessa e dei Congressi nazionali ed al rinnovamento ed al potenziamento della rivista "*Folia allergologica*", organo ufficiale della Società, di cui era Direttore responsabile. Ben presto, su proposta del prof. Serafini, il Consiglio Direttivo e l'Assemblea dei Soci hanno deliberato il cambiamento di denominazione della Società in "*Società Italiana di Allergologia e Immunologia Clinica*" e della rivista in "*Folia allergologica et immunologia clinica*".

Nei lunghi anni in cui il prof. Serafini è stato rieletto alla Presidenza (1969-1985) il progresso della Società è stato incessante. I Soci, che erano soltanto 207 nel 1969, sono progressivamente aumentati, fino a divenire 790; tra questi, molti era-

no gli studiosi più maturi, già autorevoli e qualificati, ma moltissimi erano anche i giovani.

La Società ha curato l'organizzazione regolare dei Congressi nazionali biennali e degli Annual Meetings intercongressuali, di cui sono stati regolarmente pubblicati gli Atti, oltre che di numerosissimi Convegni, svoltisi anche nel quadro dei rapporti con le Regioni e con la Federazione degli Ordini dei Medici.

Sotto la guida del prof. Serafini, la Società ha anche organizzato in Italia due Congressi (Firenze, 1956; Roma, 1983) e due Annual Meetings (Bologna, 1963; Roma, 1975) dell'Accademia Europea di Allergologia e Immunologia Clinica ed il Congresso mondiale dell'Associazione Internazionale di Allergologia e Immunologia Clinica (Firenze, 1970), che hanno sempre riscosso il più vivo successo, per l'elevato livello scientifico e per l'ottima organizzazione, ampiamente riconosciuta da tutti i numerosi partecipanti.

La Società si è anche preoccupata di tutelare gli interessi professionali dei Soci, presentando sin dal 1980 al Ministro della Sanità vari documenti, con la richiesta motivata dell'*istituzione di Servizi di Allergologia e Immunologia Clinica* e del riconoscimento di tali Servizi in ambito ospedaliero.

Il Congresso nazionale del 1985, nel quale è stato per la prima volta applicato il *nuovo Statuto*, auspicato dallo stesso prof. Serafini, ha costituito il momento terminale del mandato di Presidente del prof. Serafini, il quale - essendo stato eletto Presidente della Società Italiana di Medicina Interna - ha stimato suo dovere rassegnare le dimissioni. Il nuovo Consiglio Direttivo, all'unanimità, ha nominato il prof. Serafini *Presidente Onorario della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Clinica*.

Sempre nel 1985, come sopra accennato, il prof. Serafini, che già da molti anni faceva parte del Consiglio Direttivo e che per il triennio 1982-1985 aveva ricoperto la carica di Presidente-eletto, è divenuto *Presidente della Società Italiana di Medicina Interna* per il triennio 1985-1988. Nel 1991 è stato eletto *Presidente Onorario della Società Italiana di Medicina Interna*.

E' stato membro, fino al 1985, della Commissione Consultiva del Ministero della

Sanità per i farmaci e, nel 1984, è stato Presidente della Commissione del Ministero della Sanità per la prevenzione e per il trattamento delle malattie allergiche.

Tra le numerose onorificenze che gli sono state conferite, si ricordano soltanto il Diploma di I Classe, conferitogli dal Presidente della Repubblica quale "Benemerito della Scuola, della Cultura e dell'Arte", la medaglia d'oro Carlo Forlanini al merito scientifico ed il premio internazionale Eugenio Morelli, conferitogli dall'Accademia Nazionale dei Lincei per gli studi in campo pneumologico.

* * *

Riassumere in poche righe quello che il prof. Serafini ha compiuto in oltre 50 anni di intensa vita universitaria e professionale non è stato certamente facile. Oltre tutto, un "curriculum vitae", nella sua asetticità, non può necessariamente rendere molti aspetti della personalità dell'uomo, come la grande passione che nutriva per il suo lavoro e l'intuito nel cogliere gli aspetti più rilevanti di un settore scientifico in rapidissima espansione, come quello dell'allergologia.

Pertanto, nella triste occasione di dover redigere questo necrologio, mi lascerò trasportare da alcuni ricordi personali del prof. Serafini.

Con commozione ricordo di averlo conosciuto molti decenni or sono, nel lontano anno 1951, allorché, prossimo laureando, ero stato ammesso come allievo interno nella Clinica Medica di Roma, nel cosiddetto "Reparto Allergia", diretto proprio dal prof. Serafini, a quel tempo Aiuto presso quella Cattedra.

Fin dal primo incontro mi ha accolto con viva cordialità, pur nel carattere che ho poi scoperto riservato, così da farmelo sentire come un "vecchio" amico, con il quale mi sembrava di aver già condiviso esperienze di vario genere, da quelle di vita a quelle di ricerca scientifica. Ho avuto poi modo ben presto di apprezzare la sua grande serietà di uomo e di docente, la sua concretezza, il rigore scientifico di ricercatore, il suo intuito clinico al letto del malato, le sue capacità didattiche, scientifiche e professionali.

Sin dall'inizio mi aveva colpito la sua perfetta conoscenza dello "stato dell'arte"

della medicina, in particolare nel settore dell'allergologia, i cui studi aveva iniziato sotto la guida del prof. Cesare Frugoni. Ho imparato ben presto che questo era dovuto, oltre che ad una buona memoria, anche ad un'ottima organizzazione: in un'epoca in cui la tecnologia informatica non era neppure immaginabile ed in cui non esistevano neanche le più semplici fotocopiatrici, il prof. Serafini si era costruito migliaia di schede, in cui erano riportate le indicazioni bibliografiche ed i riassunti dei principali lavori; per semplificare il lavoro, riceveva addirittura in abbonamento due copie del "Journal of Allergy", una delle quali veniva tenuta ordinatamente nella sua biblioteca, mentre l'altra veniva utilizzata per ritagliare ed incollare sulle schede i riassunti dei lavori di maggior interesse.

Il prof. Serafini mi aveva spronato subito ad occuparmi di malattie allergiche, per cui avevo iniziato, con i suoi consigli, alcune ricerche scientifiche in quel settore, partecipando ben presto all'attività di Segreteria della Società Italiana di Allergologia ed ai Congressi nazionali ed internazionali organizzati dalla Società (il primo fu a Napoli nel 1954).

Quando il prof. Serafini si era trasferito a Sassari e, successivamente, a Firenze, ho sempre continuato a frequentarlo, anche perché aveva sempre mantenuto a Roma lo studio, dove visitava, generalmente nei giorni di fine settimana, la sua vasta clientela privata. Mi aveva chiesto di continuare a collaborare con lui per la Segreteria della Società, per la redazione di "Folia allergologica" e per l'organizzazione di Congressi e Convegni. Quando poi nel 1972 è stato chiamato dalla Facoltà medica di Roma ho aderito volentieri alla sua richiesta di trasferirmi, in qualità di Aiuto, negli Istituti di Patologia e Clinica Medica da lui diretti.

Nei lunghi anni trascorsi al suo fianco, ho potuto apprezzare che era un lavoratore instancabile, per il quale non esistevano

domeniche o giorni festivi (sosteneva che quelli che utilizzavano i fine settimana per le ferie avevano una "mentalità impiegatizia"). Non conosceva vacanze: quando era invitato ai Congressi internazionali, a differenza di molti Colleghi, dedicava soltanto un minimo tempo alla attività turistiche organizzate e quando, da giovane, trascorrevano pochi giorni di riposo in montagna, a Canazei, si portava montagne di libri e di riviste per continuare a studiare, libero da altri impegni.

Anche in vari incarichi universitari, come nel caso della Presidenza della Facoltà medica di Firenze, si era dimostrato molto abile, studiando attentamente gli argomenti all'ordine del giorno e dimostrando anche grandi capacità di mediazione: ad esempio, mi raccontava che, quando era prevista una seduta "difficile" di Facoltà, allora ancora molto ristretta, aveva preso l'abitudine, qualche giorno prima della riunione, di invitare a cena da "Otello" tutti i Colleghi di Facoltà, sostenendo che in una riunione conviviale ed informale era più facile trovare soluzioni concordate.

Dagli anni della Presidenza di Facoltà aveva preso l'abitudine di comprare ogni mattina una "mazzetta" di giornali (tra cui, curiosamente, anche un quotidiano sportivo), per tenersi sempre aggiornato sulle ultime notizie; ha conservato poi quest'abitudine fino agli ultimi anni.

Il prof. Serafini aveva sempre mantenuto un'affettuosa venerazione per i suoi Maestri, ad esempio per il prof. Cesare Frugoni, del quale conservava gelosamente molte lettere, alcune delle quali furono da lui pubblicate pochi anni or sono sulla rivista ufficiale della Società, così come aveva sempre mantenuto cordiali rapporti con i Colleghi e con eminenti studiosi italiani e stranieri, con cui aveva stabilito importanti rapporti scientifici. Ad esempio, fino agli ultimi anni ha intrattenuto cordiali rapporti epistolari in inglese con la prof.ssa Deborah Doniach, che si divertiva a scrivergli in un incerto italiano.

Sempre per quanto riguarda le lingue straniere, il prof. Serafini conosceva molto bene il francese e bene anche l'inglese. In merito a quest'ultima lingua, comunque, era capace di discutere per ore con un insegnante di madre-lingua inglese la traduzione di un testo e, fino agli ultimi anni, dedicava alcune ore alla settimana alla conversazione in inglese, per "rinfrescare" le sue conoscenze linguistiche.

D'altro canto, la sua precisione era proverbiale. Ad esempio, per una Relazione sull'asma bronchiale, che doveva essere svolta con vari Collaboratori al Congresso nazionale della Società Italiana di Medicina Interna, nei giorni precedenti ha riunito tutti i Collaboratori nel suo studio, con le diapositive ed un cronometro, in quanto riteneva necessario che tutti rimanessero strettamente nei tempi concessi. Analogamente, il testo da pubblicare negli Atti non doveva eccedere, neppure di poche righe, il numero di pagine che era stato concesso dall'Editore.

Anche proverbiale era la sua tenacia. Fumatore accanito sin da giovane, in età matura aveva smesso di fumare solo per forza di volontà, pur rimanendo tollerante nei confronti dei fumatori, senza cioè divenire, come spesso accade, un intollerante "fumatore pentito".

Il prof. Serafini è stato, tra l'altro, un grande clinico, dotato di buon senso e di notevole intuito diagnostico, ed ha sempre svolto l'attività assistenziale con grande competenza ed umanità, aspetto di cui hanno goduto i suoi numerosi pazienti, che ancora lo ricordano con molto affetto, e tutti coloro che hanno avuto l'opportunità di avere con lui rapporti di collaborazione o amicizia.

La morte del prof. Serafini lascia in tutti coloro che hanno avuto la fortuna di conoscerlo un vuoto incolmabile e l'affettuoso ricordo di un grande studioso, di un illustre docente, di un uomo onesto e generoso. Lo ricordiamo con dolore e con commozione intensissima.



DIECI ANNI DOPO

INTERVISTA AL PROF. GIORGIO WALTER CANONICA

A cura di PAOLO FALAGIANI

GIORGIO WALTER CANONICA

Nato a Savona il 25 Ottobre 1947
Dipartimento di Medicina Interna (DI.M.I.) -
Università di Genova - Clinica delle Malattie Re-
spiratorie - Pad. Maragliano
Largo R. Benzi, 10 - 16132 Genova
Tel. 010/3538931
Fax 010/3538904 E mail: gcanonica@qubisoft.it

CURRICULUM DELLE POSIZIONI UNIVERSITARIE

1973/77: Assistente - Clinica Tisiologica e Ma-
lattie Polmonari, Università di Genova
1977/82: Assistente - Istituto Scientifico di Me-
dicina Interna, Università di Genova
1982/87: Professore Associato di Allergologia
Respiratoria, Università di Genova
1984: Visiting Associate Professor - Dept. of
Basic and Clinical Immunology, Medical
University of South Carolina, Charleston, U.S.A.
1985 ad oggi: Adjunct Associate Professor -
Dept. of Basic and Clinical Immunology,
Medical University of South Carolina,
Charleston, U.S.A.
1987/91: Professore Associato di Immunologia
Clinica, ISMI, Università di Genova
1991/95: Professore Associato di Immunologia
Clinica e Allergologia, DIMI, Università di Ge-
nova
1987/97: Responsabile Servizio di Allergologia e
Immunologia Clinica - Dipartimento di Medi-
cina Interna - Università di Genova
1992/93: Responsabile Primario del Servizio di
Terapia Medica -Dip. di Medicina Int. - Univer-
sità di Genova
1993/97: Responsabile Primario del Servizio di
Allergologia e Immunologia Clinica - Univer-
sità di Genova
1995/98: Professore straordinario di Allergologia
e Immunologia Clinica
1997/2000: Direttore della Scuola di Specializ-
zazione in Allergologia e Immunologia Clinica
1997 ad oggi: Direttore della Clinica delle Ma-
lattie dell'Apparato Respiratorio e Allergologia
1998/2000: Professore ordinario di Allergologia
e Immunologia Clinica, DIMI Univ. di Genova
2000 ad oggi: Professore ordinario di Malattie
dell'Apparato Respiratorio - DIMI, Università
di Genova

2000 ad oggi: Direttore della Scuola di
Specializzazione in Malattie dell'Apparato Re-
spiratorio

SOCIETÀ SCIENTIFICHE DELLE QUALI G.W. CANONICA È MEMBRO

EAACI, AAAAI, NYAS, AAI, ACAI, AAAS, ATS, ERS
1989/94

SEGRETARIO della Società Italiana di Allergologia
ed Immunologia Clinica

È membro del Subcommittee della European
Academy of Allergy and Clinical Immunology
sulla "Specific Immunotherapy"

È membro del Subcommittee della European
Academy of Allergy and Clinical Immunology
sulla "Food Allergy"

Dal 1997 è membro del Consiglio Direttivo della
IAACI

Dal 2000 è:

- Segretario Generale della World Allergy
Organization - (WAO-IAACI)
- Segretario Generale della Federazione Italiana
Società Medico-Scientifiche
- Segretario del EAACI Specialty Subcommittee
- Chairman del EAACI - CME Accreditation Council
- Segretario Esecutivo del Consiglio Italiano per
l'Accreditamento in Pneumologia - Continuing
Medical Education (ICAP-CME)
- Presidente (2000-2003) della SIMeR - Società
Italiana di Medicina Respiratoria

Il Prof. Canonica ha pubblicato più di 300 arti-
coli su riviste internazionali di grande impatto.

Abbiamo già avuto l'onore ed il piacere di intervistare il Prof. Canonica una dozzina di anni fa. In questo periodo di tempo il mondo allergologico è molto cambiato, anche il Prof. Canonica e noi siamo cambiati, quindi riaccoci con il microfono in mano (microfono virtuale perché in realtà oggi le interviste le facciamo via e-mail). Prima domanda. Ho riletto l'intervista di 12 anni fa. Sull'immunoterapia sublinguale neanche una parola. Oggi non si parla d'altro. Tu ed il tuo gruppo di ricerca clinica siete

stati tra i protagonisti di questo cambiamento, autori di una serie di studi che resteranno nella storia di questo settore della medicina. Cosa vi ha spinto?

Caro Paolo, purtroppo a tutt'oggi il mondo accademico, e non solo quello, crea barriere, e devo riconoscere e riconoscermi che oggi, come ieri, il poter collaborare con persone colte che fanno parte, a qualsiasi titolo, del mondo industriale deve essere visto come un privilegio, e non come una "colpevole" commistione. Sono molto conscio e riconoscente dell'importante ruolo di alcune industrie che hanno saputo investire, non solo in marketing o in "vendite", ma anche in ricerca. E se lo hanno fatto questo si deve alla presenza, al loro interno, di persone "illuminate", che hanno fattivamente contribuito a sviluppare la nostra disciplina.

Venendo all'intervista: ammetto la mia sorpresa che sia trascorso così tanto tempo dalla nostra ultima chiacchierata. Devo in primo luogo dichiararti di essere molto fiero che si riconosca ufficialmente al nostro gruppo un ruolo trainante nell'affermazione della immunoterapia sublinguale nel corso degli ultimi 15 anni. Questa mia consapevolezza deriva precipuamente dal fatto che la nostra azione, agli inizi "dirompente" e "iconoclasta" per l'establishment dell'Allergologia di allora, veniva "dileggiata" in Italia ed talvolta anche all'estero (ma certamente con una apertura culturale forse maggiore). *Nemo profeta in patria!*

Non nego che oggi mi sento gratificato da come FDA e comunità scientifica nordamericana (la più restia ad aprire per ragioni interne agli USA, potenzialmente comprensibili) si siano culturalmente e sperimentalmente aperte alla terapia sublinguale, come è stato sancito dall'ultimo AAAAI meeting di San Antonio.



D'altro canto difficile non prendere atto di quanto dimostra il mercato dell'ITS, nell'ultimo lustro almeno!!

Cosa ci ha spinto? La curiosità di andare avanti, di migliorare, di esplorare nuove vie, in una parola quello spirito e quella tenacia che ha da sempre spinto i ricercatori a progredire nel campo delle conoscenze. Ma come è facilmente comprensibile, oggi per poter produrre scientificamente, bisogna avere un gruppo dedicato e convinto, all'interno del quale non posso non nominare Gianni Passalacqua, che è stato motore fondamentale di questa linea di ricerca.

L'aspetto clinico fondamentale che ci ha spinto ad indagare nuove possibilità di immunoterapia specifica è stato indubbiamente quello di concretizzare un profilo di sicurezza migliore di quello della ITS sottocutanea, con conseguente migliore accettabilità da parte del paziente.

Com'è noto Genova è una fucina, oltre che di cantautori e di comici, anche di studiosi di farmacocinetica applicata agli allergeni. Infatti vostri sono i principali, praticamente gli unici, studi in questo campo, con allergeni marcati di pollini ed acari. Vorrei sapere come pensi che questi studi influenzino la percezione delle immunoterapie non-iniettive, sublinguale e nasale, e la loro immagine scientifica.

Mi sarebbe piaciuto intrattenere il pubblico, ma per fortuna della scuola di cantautori genovesi non ho interagito con essa, pur essendone innamorato (sono stati la colonna sonora della mia vita! E non solo della mia).

Gli studi di farmacocinetica degli allergeni marcati nell'uomo, che credo essere assolutamente originali, sono stati realizzati in virtù dell'utilizzo ottimale e sinergico delle competenze scientifiche allergologiche e di medicina nucleare, impersonate queste ultime, da un collaboratore su tutti: Marcello Bagnasco.

Marcello, nel suo coinvolgimento variegato in differenti campi di ricerca, ha saputo concretizzare, in un momento storico particolare, un'esigenza culturale e scientifica, che il nostro gruppo aveva sentito come prioritaria. Intraprendendo un nuovo filone di ricerca, abbiamo saputo portare originali dati sperimentali che hanno mutato

le concezioni precedenti sull'assorbimento degli estratti allergenici, aggiungendo quella scientificità che mancava, ed aumentando nell'opinione dei ricercatori stranieri la consapevolezza che anche questo aspetto dell'ITS meritava la dovuta attenzione, anche nei documenti ufficiali.

Il Prof. Canonica è sia Allergologo che Pneumologo. Più precisamente, è segretario generale della WAO (World Allergy Organization) - e prossimo Presidente Eletto - e VicePresidente della Fondazione UIP (Unione Italiana Pneumologia). Quindi ha la singolare possibilità di guardare gli Pneumologi con l'occhio dell'Allergologo e gli Allergologi con l'occhio dello Pneumologo. Due domande incrociate. Perché gli Pneumologi fanno così poca immunoterapia? Cosa pensi degli Allergologi che curano l'asma?

L'armonia che si può raggiungere tra le due anime deve travalicare la dicotomia, ma è assai più facile che questo possa accadere nel singolo individuo.

Credo, comunque, di aver risposto con i fatti a questa tua domanda.

Ho personalmente promosso il documento ARIA internazionalmente e con progetti ECM in Italia.

Il problema non sono le etichette ma le competenze, che devono essere scevre da preconcetti e pregiudizi.

Gli allergologi, purtroppo, talvolta non danno immagine di coerenza e coesione culturale sull'ITS, vedi l'esempio della SLIT! Quale può essere il messaggio che viene letto all'esterno (vedi pneumologi): "la IT sottocutanea può essere rischiosa. Sulla SLIT neanche gli allergologi sono d'accordo! Conclusione: l'ITS non la prescrivio!"

Il mio augurio è che l'allergologia italiana, come disciplina culturale, si decida a non difendere posizioni personalistiche ma che sappia presentare le proprie competenze e le proprie professionalità, in una parola la propria dignità scientifica, nel modo più coeso possibile. Solo così, a mio avviso, riusciremo ad implementare la figura dell'allergologo e dell'ITS, che è parte fondamentale della sua professionalità.

Dal 2002 è iniziato il programma nazionale per la formazione continua in medicina, detto in breve ECM. Il Prof. Canonica ha vissuto personalmente que-

sta nascita in quanto membro di specifiche commissioni ministeriali. Come va oggi l'ECM? E soprattutto come va in Allergologia?

L'ECM, o meglio ancora il suo vero prodotto, il Continuing Professional Development (CPD), costituisce la novità dell'ultimo lustro solo per coloro che non hanno dedicato attenzione a quanto avveniva al di là dei confini nazionali.

Convinto assertore che solo una classe medica aggiornata e documentata può reggere il confronto con le esigenze della realtà quotidiana, ho sempre predicato, talvolta nel deserto, il futuro impatto sulla nostra professione e professionalità dell'ECM. Per quanto attiene l'allergologia italiana ricordo di aver fatto approvare dalla SIAIC delle linee guida per l'ECM durante la presidenza di E. Errigo. Purtroppo tale sforzo non ha avuto un seguito, in quanto non ha suscitato l'interesse che a mio avviso meritava.

Chi ci ha creduto, vedi la Pneumologia o la Medicina Generale, si è trovato ad occupare ruoli nella Commissione Ministeriale ECM, nella FISM - Federazione delle Società Medico-Scientifiche - che come tutti sapete ha giocato e gioca un ruolo di rilievo nel processo ECM. L'Europa ci ha creduto, e l'EAACI oggi si pone, in virtù anche di questo, come interlocutrice preferenziale con la UEMS (*European Union of Medical Specialists*) di Bruxelles.

L'ECM è un processo di portata mondiale, di quelli che una volta avviati non possono più essere fermati: unico mezzo per garantire ai pazienti la più aggiornata e quindi valida prestazione medica. Caro Paolo, concludendo, non farmi aspettare più tutti questi anni per una nuova intervista, di cose nuove ne abbiamo fatte tante e magari da queste pagine riusciamo ad spingere qualcuno in più ad andare a curiosare.

Il mio augurio è comunque rivolto a tutti gli allergologi italiani, per un comune percorso di affermazione solida della nostra disciplina, e questo sarà anche uno dei compiti che mi sono prefisso come prossimo Presidente della WAO 2007-2009.

Caro Walter, ti ringrazio per le tue corroboranti risposte, ed accetto con entusiasmo il tuo invito a più frequenti consultazioni.



LA MORTE DEL FARAONE MENES IN SEGUITO A REAZIONE ANAFILATTICA.

Fine di un mito

Pharaoh Menes' death after an
anaphylactic reaction.
The end of a myth

KROMBACH JW – KAMPE S – KELLER AC
WRIGHT PM

*Department of Anesthesia & Perioperative Care
University of California
San Francisco, USA*

ALLERGY 2004; 59:1234-1235

Menes o (Narmer): il primo faraone della prima dinastia (circa 3000 a.C.), una serie di trionfi militari già nella prima giovinezza, la riunione dei due regni dell'Alto e Basso Egitto, la costruzione di varie città, viaggi fino alle isole britanniche (?), questi i dati salienti della sua vita.

La scomparsa di questo principe così favorevole è tuttora avvolta nel mistero.

Le scarse notizie che ci pervengono attorno alla sua morte derivano principalmente da un antico storiografo egiziano, Manetone, che parla di un ippopotamo come causa della morte del faraone.

Altri ricercatori parlano invece della puntura di una vespa come causa scatenante uno shock fatale.

Alcuni ricercatori americani della Università di San Francisco hanno voluto riesaminare quella che dovrebbe essere la prima reazione anafilattica riportata nella storia. Gli Autori si riferiscono ad un trattato di un ricercatore Waddell che ha creduto di individuare nei geroglifici sul presunto sarcofago di Menes immagini di vespe, mentre secondo il parere di questi ricercatori statunitensi si tratterebbe soltanto di piccole scalfitture che non confermerebbero il presunto attacco mortale al faraone da parte dell'insetto.

Sembrirebbe così sfatata la leggenda di Menes prima vittima storica dell'allergia.

LA IMMUNOTERAPIA SUBLINGUALE COSTAGIONALE RIDUCE L'INSORGENZA DELL'ASMA NEI BAMBINI CON RINITE ALLERGICA

Coseasonal sublingual immunotherapy
reduces the development
of asthma in children
with allergic rhinoconjunctivitis

NOVEMBRE E^g – GALLI E^a – LANDI F^a
CAFFARELLI C^b – PIFFERI M^c – DE MARCO E^c
BURASTERO SE^d – CALORI G^d – BENETTI L^e
BONAZZA P^e – PUCCINELLI P^f
PARMIANI S^f – BERNARDINI R^g
VIERUCCI A^g

^a *Research Centre Hospital "San Pietro
Fatebenefratelli" AFaR, Rome*

^b *Department "Età Evolutiva", Pediatric Clinic
University of Parma*

^c *Department of Pediatrics, University of Pisa
^d San Raffaele Scientific Institute, Milan*

^e *Pediatric Unit, Ospedale Misericordia, Grosseto
^f ALK-Abellò, Milan*

^g *Anna Meyer Children's Hospital
Department of Pediatrics, University of Florence*

J ALLERGY CLIN IMMUNOL 2004;114:851-857

Circa il 20% di tutti i pazienti con rinite può sviluppare asma in periodi più tardivi della esistenza, in modo particolare soggetti con più elevata iperreattività bronchiale.

In questi ultimi trenta anni l'adozione della immunoterapia sottocutanea (SIT) ha dimostrato di essere in grado sia di prevenire l'evoluzione in asma della rinite, sia di permettere di arrestarne la progressione.

L'immunoterapia sublinguale (SLIT) è risultata efficace e ben tollerata nelle sperimentazioni svolte.

Nel campo delle malattie allergiche, una indagine condotta impiegando SLIT per graminacee, svolta in sei centri di Emilia, Toscana e Lazio, ha studiato l'efficacia della immunoterapia sublinguale nel ridurre la sintomatologia rinitica e l'eventuale evoluzione in asma nell'ambito di un protocollo stagionale a breve termine. I pazienti, selezionati per randomizzazione, sono stati 113 bambini; 54 pazienti sono stati assegnati al gruppo sperimentale e 59 al gruppo di controllo. Il trattamento consisteva in estratti di pollini misti di

graminacee nello spazio di quattro mesi (trattamento stagionale). Tutti i soggetti erano rinitici, nessuno riportava più di tre episodi di asma per stagione. Il trattamento sintomatico consisteva in cetirizina, loratadina e salbutamolo, all'occorrenza, e si estendeva per tre anni.

I risultati riportati dai pazienti hanno evidenziato una diminuzione nell'impiego dei farmaci e della intensità della sintomatologia morbosa. Dal secondo anno in poi la valutazione soggettiva della sintomatologia allergica risultava favorevole nei bambini sottoposti a trattamento attivo: l'asma nei soggetti di controllo era circa quattro volte più frequente.

La facilità di somministrazione, la buona tollerabilità che non obbliga l'adozione di centri specializzati, inoltre la breve durata del protocollo e i favorevoli risultati conseguiti (riduzione del rischio dell'evoluzione in asma cronico) rende l'impiego del preparato particolarmente utile in campo pediatrico.

EFFETTO DELLA IMMUNOTERAPIA SPECIFICA SULLA ESPRESSIONE DI MOLECOLE COSTIMOLATRICI NELLA FASE TARDIVA DELLA REAZIONE CUTANEA IN PAZIENTI ALLERGICI

The effect of specific immunotherapy on
the expression of costimulatory
molecules in late phase reaction of the
skin in allergic patients

PLEWAKO H* – ARVIDSSON M*
OANCEA I* – HASSEUS B^o
DAHLGREN U** RAK S*

* *Asthma and Allergy Research Group,
Department of Respiratory Medicine and
Allergology, The Sahlgrenska University Hospital*
^o *Departments of Endodontology/Oral Diagnosis,
Institute of Odontology,
The Sahlgrenska Academy at Göteborg University*
** *Department of Rheumatology and
Inflammation Research, Institute of Internal
Medicine. The Sahlgrenska Academy at Göteborg
University, Göteborg, Sweden*

CLIN EXP ALLERGY 2004;34:1862-1867

Nella reazione allergica durante la presen-



tazione dell'antigene le APC (Antigen-Presenting Cells) captano le proteine, le processano e presentano peptidi nel contesto del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II alle cellule CD4+T dotate di recettori cellulari specifici. Contemporaneamente a questo primo segnale il secondo segnale è trasmesso per interazione tra le molecole costimolatrici (CD80 e CD86) presenti sulle APC e CD28 sulle cellule T.

L'immunoterapia specifica (ITS) modula le risposte immuni verso gli allergeni migliorando la sintomatologia patologica. Tuttavia i meccanismi sottesi ai cambiamenti clinici non sono stati ancora chiariti.

Sembra che le molecole costimolatrici, presenti sulle APC e TC nel processo di riconoscimento dell'antigene svolgano un ruolo importante in questo contesto.

Gli Autori, per studiare questo problema, hanno usato il modello della *Late Phase Reaction* (LPR) sulla cute per esaminare l'effetto della ITS sulla espressione delle molecole costimolatrici.

I soggetti allergici alle betulle sono stati 41, trattati con ITS o con placebo. Un anno dopo il trattamento con ITS sono stati eseguiti prelievi bioptici cutanei. I risultati possono essere così delineati:

Molecole costimolatrici dopo trattamento con ITS e controlli

PAZIENTI TRATTATI CON ITS	CONTROLLI
CD80+ immutato	aumento
CD86 aumento limitato	aumento
CD28+ immutato	aumento
CD4+ immutato	aumento
CD68+ immutato	aumento
EG2+ aumento	aumento

Nelle sezioni cellulari di pazienti trattati con ITS il numero di cellule espressione delle molecole costimolatrici era inferiore a quello osservato nei controlli.

Questa diminuzione nella costimolazione può quindi indurre una diminuita risposta immune dopo esposizione all'allergene, che può rappresentare un fattore importante nel contribuire al miglioramento clinico della immunoterapia.

E' POSSIBILE CHE L'ESPOSIZIONE ALLE ENDOTOSSINE BATTERICHE POSSA CONTROBILANCIARE LO STATO E LA MALATTIA ATOPICA?

Can bacterial endotoxin exposure reverse atopy and atopic disease?

DOUWES J^a – LE GROS G^b
GIBSON P^c – PEARCE N^a

^a Centre for Public Health Research
Massey University, Wellington

^b Malaghan Institute of Medical Research,
Victoria University, Wellington

^c Airway Research Centre,
John Hunter Hospital, Newcastle

J ALLERGY CLIN IMMUNOL
2004;114:1051-1054

L'*Hygiene Hypothesis* non solo ha introdotto nuovi parametri nell'individuare le vie dell'allergia, ma alcuni ricercatori della Nuova Zelanda, sottoponendo ad esame critico le vie immunologiche emerse in questo contesto, hanno allargato ulteriormente la possibilità di questa indagine. La problematica può essere così sintetizzata.

- le endotossine batteriche sono potenti immunomodulatori che inibiscono la risposta allergica T_H2, aumentando la produzione di T_H1 e IL12, INF gamma;
- inizialmente si riteneva che questo effetto fosse evidente soltanto se l'esposizione alle endotossine si verificava durante i primi anni di vita. Recentemente invece alcuni ricercatori (Kemp e Björkstén) hanno sostenuto che le *principali* influenze sulle malattie atopiche, da parte delle endotossine si manifestano nel corso della vita. A sostegno di questa osservazione riportano indagini nelle quali l'effetto protettivo delle endotossine è risultato evidente in scolari, piuttosto che in bambini in tenera età;
- l'osservazione di un effetto "endotossina" che si estende nel corso della vita ha indotto gli autori a postulare che l'influenza della endotossina possa essere in grado di controbilanciare l'insorgenza della atopia. Questa osservazione deriva da reperti epidemiologici che dimostrano una riduzione della atopia in adulti, effetto questo interpretabile non come semplice effet-

to protettivo. Anche negli animali è risultata evidente una controregolazione da parte delle endotossine della eosinofilia e iperreattività preesistenti in precedenza.

L'endotossina non sarebbe quindi dotata soltanto di potere inibente la sensibilizzazione atopica nel corso dell'esistenza ma dovrebbe anche controbilanciare le malattie atopiche e, potenzialmente, almeno, servire nel trattamento delle stesse (asma, rinite, eczema).

Tuttavia è necessaria una quota di prudenza nell'interpretare questi dati perché non tutte le forme asmatiche e le riniti sono causate da meccanismi atopici, e l'endotossina per esposizioni prolungate può causare una sintomatologia respiratoria non allergica. Quest'ultima non si verifica ai livelli richiesti per controbilanciare l'atopia. Inoltre non è stato ancora esattamente chiarito se l'endotossina sia il solo agente protettivo o se altre sostanze batteriche possano sostenere questo ruolo. Ad esempio, peptoglicani, derivati batterici, motivi di DNA contenenti nucleotidi CpG, o derivati micobatterici sembrano dotati di effetto potenzialmente protettivo verso le forme atopiche.

E' plausibile, concludono gli Autori, che l'endotossina o forme correlate possano esercitare effetto anti-atopico ma sono necessarie sperimentazioni randomizzate a largo raggio per definire il potenziale terapeutico della endotossina.

PENETRAZIONE DEGLI ALLERGENI PROTEICI PER VIA CUTANEA

Pénétration des allergènes protéiques par voie cutanée

HENNINO A^a – MARTY J-P^b – NICOLAS JF^{cd}
^a Inserm U404, IFR 128, Lyon

^b Laboratoire de Dermatopharmacologie et
Cosmétologie, Faculté de Pharmacie,
Université Paris Sud, Chatenay-Malabry

^c Immunologie Clinique et Allergologie
CHU de Lyon Sud, Pierre-Benite

^d Inserm U503, IFR 128, Lyon, France

REV FR ALLERGOL ET IMMUNOL CLINIQUE
2005;45:50-53

La pelle costituisce il più importante degli



organi in relazione all'ambiente esterno, sia grazie alla sua superficie, sia alla sua diretta accessibilità a tutte le molecole dell'aria. Questa *barriera protettrice* non è assoluta, dato che la pelle è permeabile a tutte le sostanze con diverso grado di intensità.

Lo strato corneo è il responsabile della maggior parte della funzione di *barriera* della epidermide.

Gli *apteni*, cioè i composti chimici non proteici a basso peso molecolare, sono i responsabili della penetrazione cutanea negli individui sensibilizzati con ipersensibilità ritardata da contatto (eczema da contatto).

Viceversa per lungo tempo la pelle è stata considerata *impermeabile* alle proteine allergeniche di elevato peso molecolare (come, ad esempio, gli pneumoallergeni). Invece è stata recentemente dimostrata non solo la penetrazione delle proteine attraverso la pelle, ma anche la sensibilizzazione per esposizione a proteine allergeniche a livello cutaneo. Questo tipo di penetrazione è potenziato da stati patologici e, in particolare, nei portatori di DA (Dermatite Atopica).

Penetrazione delle proteine attraverso la pelle

La dimostrazione della possibilità di penetrazione attraverso una pelle normale deriva da osservazioni cliniche: p.e. l'orticaria da sensibilizzazione al lattice, il semplice contatto con proteine può indurre manifestazioni cutanee rilevanti alle carni bovine nei macellai, evidenziate mediante test epicutanei.

Anche i modelli sperimentali sui topi vengono a confermare le osservazioni cliniche: l'applicazione della proteina ovalbumina sul tegumento di animali non sensibilizzati causa la produzione di IgE specifiche dimostrando così l'avvenuta penetrazione.

Attività enzimatica degli allergeni proteici

Tra alcuni dei fattori noti quali causa o concausa della allergenicità delle proteine, vi è quello della loro attività enzimatica che ne favorisce la penetrazione attraverso l'epitelio di rivestimento favorendo l'accesso diretto alle cellule presentanti l'antigene.

Il gruppo di allergeni più studiato è quello degli acari presenti nella polvere di casa

(dermatofagoidi).

Tra questi vi è l'allergene maggiore, Der p 1, che è una cisteino-proteasi che condivide alcune sequenze con il sito catalitico di un enzima vegetale, la papaina. Almeno altri tre allergeni del Der p (Der p 3, p 6, p 9) sono enzimi proteolitici, la cui sequenza in aminoacidi suggerisce la loro appartenenza al gruppo delle serino-peptidasi. La penetrazione facilitata degli allergeni non è il solo fattore in grado di spiegare il loro potenziale allergenico.

Il Der p 1 polarizza la risposta immunitaria verso il fenotipo T_H2 , mentre il Der p 9 favorisce la produzione di citochine infiammatorie da parte delle cellule epiteliali.

Alterazione della barriera cutanea nella Dermatite Atopica

La fisiopatologia dello strato cutaneo nella DA è complessa. Le principali alterazioni cutanee sono relative allo strato corneo dell'epidermide. Questo strato è più sottile di quello dei soggetti normali e contiene meno lipidi intracellulari. L'alterazione della barriera cutanea nei pazienti con DA è dimostrata dalla diminuzione di acqua dello strato corneo. Le anomalie dello strato corneo osservate nella DA sono considerate da alcuni come anomalie primitive geneticamente determinate. La alterazione della funzione cutanea di barriera potrebbe derivare dalla infiammazione cutanea legata alla penetrazione di pneumoallergeni.

IMMUNOPATOLOGIA GASTROINTESTINALE E ALLERGIA ALIMENTARE

Gastrointestinal immunopathology and food allergy

BELLANTI JA* - SABRA A*° - ZELIGS BJ*

* Departments of Pediatrics and Microbiology- Immunology and International Center for Interdisciplinary Studies of Immunology Georgetown University Medical Center Washington, USA

° Department of Pediatric Gastroenterology Universidade do Grande Rio Rio de Janeiro, Brazil

ANN ALLERGY ASTHMA IMMUNOL 2004; 93 (suppl 3):S26-S32

Il tratto gastrointestinale non è dotato

soltanto di una funzione nutritiva (selezione degli elementi nutritivi per la crescita cellulare) ma svolge importanti attività immunologiche, quali ad esempio:

- a) Promozione di importanti risposte verso i microbi
- b) Evitare eventuali errori immunologici verso le proteine alimentari che potrebbero indurre manifestazioni di allergia alimentare.

MALT, GALT, BALT sono gli acronimi che servono a delineare i campi di azione e le attività immunologiche svolte dal sistema mucosale.

MALT: *mucosa-associated lymphoid tissue* che consiste in una estesa rete di cellule e di prodotti cellulari situata nell'ampio spazio delle superfici mucose che confinano con l'ambiente esterno e che impediscono l'ingresso di sostanze estranee. Il MALT tuttavia non è soltanto un sistema locale separato dal sistema immune periferico, come inizialmente si riteneva, ma fa parte di un più ampio sistema unificato. Inclusive nel MALT sono le superfici del tratto gastrointestinale e quelle confinanti con l'esterno.

GALT: *gut associated lymphoid tissues*

BALT: *bronchus associated lymphoid tissue*

E inoltre bisogna considerare i tessuti linfoidi associati con la cute, la ghiandola mammaria, il sistema genito-urinario, nasofaringeo.

Sistema mucoso: siti di induzione e siti effettori

In ogni localizzazione mucosale del MALT vi sono due componenti immunologici:

1. Siti di *induzione* che favoriscono la captazione, il "processing" e la presentazione dell'antigene
2. Siti *effettori* a localizzazione più diffusa dove si trovano le cellule T e B che svolgono il loro compito di proteggere le superfici mucose o dare origine alla malattia.

Mentre il MALT riconosce varie localizzazioni tissutali (come p.e. tessuti linfoidi associati con ghiandola mammaria, genito-urinari, peribronchiali) nel GALT vi sono due tipi di tessuti induttori: placche di Peyer



nella parte inferiore dell'intestino tenue, e linfonodi della lamina propria nella parte superiore intestinale.

Dopo l'ingresso di una proteina in uno dei siti mucosali avviene l'assorbimento e il contatto con i B e T linfociti, sia direttamente o indirettamente attraverso le APC che, a livello intestinale, assumono la forma di macrofagi, cellule dendritiche.

Dopo la sensibilizzazione nei siti mucosali le cellule B e T attivate migrano verso i siti bersaglio specifici con un processo definito "homing".

L'esatto meccanismo dell'homing non è ancora noto ma sembra sia correlato ad un tropismo selettivo di linfociti attivati verso organi bersaglio.

Sistema immunitario mucoso

Favorevoli effetti della immunizzazione per via mucosa

In questi ultimi anni la necessità di trovare vie alternative per l'immunizzazione nella profilassi delle malattie infettive è stata particolarmente considerata.

La immunizzazione per via mucosa con l'applicazione del vaccino sulle superfici mucose costituisce un buon esempio di questa tecnica (vaccino antipolio vivo-attenuato di Sabin, vaccino contro la *Salmonella typhi* attenuato e, più recentemente, indagini per il vaccino antinfluenzale e antimorbillo per via aerosolica o spray nasale).

I vantaggi della via mucosale rispetto a quella parenterale sono costituiti non solo dalla semplicità di somministrazione e dalla assenza dell'ago ma, anche, e soprattutto dall'instaurarsi non solo dell'immunità mucosale ma anche sistemica.

Effetti pericolosi nella allergia alimentare
Vi sono però situazioni nelle quali la risposta mucosale non è favorevole e questo è

proprio il caso della allergia alimentare (FA). Questi disordini possono riconoscere diversi meccanismi sia direttamente IgE correlati o non correlati o un meccanismo misto. Nella patogenesi della sindrome FA non-IgE mediata recenti indagini hanno evidenziato uno squilibrio nel rapporto T_H1 - T_H2 linfociti.

Dati di Bellanti e coll. sulla disfunzione T_H1 e la iperplasia ileale linfonodulare forniscono un ulteriore supporto alla correlazione tra uno squilibrio T_H1 e T_H2 e malattie allergiche.

Di recente è divenuto noto anche un effetto nocebo riferito ad effetti avversi dopo la somministrazione di sostanze inerti: pazienti sofferenti di vari tipi di malattie frequentemente presentano sintomi avversi dopo una siffatta somministrazione. I sintomi possono variare: *sogettivi* (nausea, mal di testa, prurito) ma possono anche essere *obiettivi* (vomito, tachicardia, variazione della pressione). L'effetto *nocebo* è influenzato da vari fattori, quali, ad esempio, una esperienza pregressa, situazioni ambientali, ecc.

Il challenge per via orale con sostanze alternative riveste un ruolo fondamentale nel trattamento di reazioni avverse da farmaci (*adverse drug reactions*, ADR). I pazienti con ADR rappresentano una popolazione ideale per studiare l'effetto nocebo: gli Autori si sono quindi proposti di studiare in una ampia popolazione di pazienti con ADR la risposta verso una sostanza inerte. È stata selezionata una popolazione di 600 pazienti esterni, con una anamnesi di reazioni da farmaci, provenienti da tre centri clinici di tre diverse città: Genova, Verona, Napoli. Il challenge orale è stato effettuato con uno o più farmaci alternativi a struttura chimica diversa da quella di farmaci che si supponevano fossero la causa dell'ADR. Di conseguenza il challenge è stato fatto senza considerare il meccanismo alla base dell'ADR, ma con lo scopo di individuare un farmaco sicuro da usarsi quando ciò si rendesse necessario. La percentuale di pazienti che ha presentato un effetto nocebo è risultata sorprendentemente elevata (27% in media).

Le risposte riscontrate confermano l'occorrenza di un effetto *nocebo* con frequenza piuttosto elevata nella pratica clinica. Nel caso di challenge orale usato nel trattamento di ADR risulta utile conoscere l'effetto *nocebo* per riconoscere risposte falso-positive.

VALUTAZIONE DELL'EFFETTO NOCEBO DURANTE CHALLENGE ORALE IN PAZIENTI CON REAZIONI AVVERSE AI FARMACI

Evaluation of the nocebo effect during oral challenge in patients with adverse drug reactions

LICCARDI G^a – SENNA G^b – RUSSO M^a
BONADONNA P^b – CRIVELLARO M^b
DAMA A^b – D'AMATO M^a – D'AMATO G^a
CANONICA GW^c – PASSALACQUA G^c

^a Dept of Chest Diseases
Division of Pneumology and Allergology
"A. Cardarelli" Hospital, Naples
^b Allergy Service, Verona General Hospital
Verona

^c Allergy et Respiratory Diseases
DIMI, University of Genoa

J INVEST ALLERGOL CLIN IMMUNOL
2004;14:104-107

L'effetto benefico esercitato da una sostanza inerte sui sintomi di una malattia è noto da tempo e definito effetto *placebo*.

IL PATCH TEST: come, quando, perchè

SUSANNA VOLTOLINI

Unità Operativa Allergologia - A.O. Ospedale S. Martino - Università - Genova

1. Significato e indicazioni diagnostiche

Il patch-test, introdotto per la prima volta nella pratica allergologica già a fine Ottocento da Jadassohn, rappresenta un esempio di test *in vivo* che riproduce "in miniatura" ciò che avviene sulla cute del paziente affetto da dermatite da contatto. Il test è nato infatti per la diagnostica degli eczemi e di altre dermatiti da contatto, di cui rappresenta ancora oggi l'unica prova in grado di confermare o di escludere una diagnosi sospettata clinicamente, individuandone l'agente etiologico. Le indicazioni al test si sono in seguito estese alla diagnostica di altre patologie dermatologiche,

ad esempio l'eczema atopico (*atopy patch test*) e le reazioni allergiche a farmaci. Il test è spesso eseguito anche a fini predittivi, cioè per stabilire quali materiali o sostanze (es. resine, metalli, topici) il paziente allergico può tollerare. Il suo utilizzo è inoltre sempre più frequente nella diagnostica delle allergopatie professionali, ambito in cui ai suoi risultati è riconosciuto un importante valore medico-legale. La conoscenza dei principi e delle regole pratiche del test, oggi ben definite e standardizzate da varie Società Dermatologiche Internazionali, nonostante alcuni limiti ancora insiti nella metodica, è necessaria per poter ottenere risultati validi e attendibili.

vanno posti numerandoli accuratamente i singoli apteni (in piccola quantità, pari a poco più della metà della superficie del dischetto), montati su cerotti. Il tutto va applicato con cura nella parte alta del dorso, dopo eventuale sgrassamento e rimozione di peli, evitando lesioni o nei preesistenti, nonché la zona corrispondente ai corpi vertebrali, in modo da assicurare la tenuta e l'occlusione del test per 48 ore (*figura 1*). Al momento della rimozione, di grande importanza è il sistema di marcatura della posizione delle singole sostanze, di cui è necessario avere certezza anche in occasione delle letture successive. L'attuale disponibilità di sistemi testanti cosiddetti "rapidi" in quanto già contenenti gli apteni preparati in maniera stabile (TRUE-test, EPIQUICK, RPT, ecc.) rappresenta un progresso verso una migliore standardizzazione della metodica. Il test non va eseguito nei momenti in cui la dermatite è in fase acuta o particolarmente diffusa, in particolare se nel sito di applicazione, che non deve inoltre essere stato trattato con steroidi topici per un tempo appropriato. Il paziente va istruito sulla necessità di non bagnare l'area del test e di evitare la sudorazione eccessiva (sport o attività fisica lavorativa) per assicurare la corretta aderenza e quindi il risultato del test. È sconsigliato in gravidanza, se non strettamente necessario.

Figura 1: Esame della cute e scelta della zona per il test

- Sede classica: parte alta del dorso, evitando scapole e colonna vertebrale
- Nessuna traccia di dermatite, nè altri elementi cutanei che possano complicare la lettura delle reazioni. In caso di dermatite localizzata al dorso, cambiare sede (es. braccia o cosce)

- In caso di dermatite diffusa, rimandare il test per l'elevato rischio di risultati inattendibili. Se il test è assolutamente necessario, interpretare con cautela i risultati: attendibili se negativi, da ricontrollare dopo alcuni mesi i positivi



2. Metodica di applicazione

Le sostanze da testare vengono poste sulla cute in concentrazione opportunamente studiata per ciascuna (inferiore alla soglia media di irritazione) e veicolate generalmente in vaselina o in acqua (meno frequentemente in altre soluzioni liquide), utilizzando appositi apparati testanti. I vari tipi attualmente in commercio hanno in comune delle cellette o dischetti di vario materiale in cui

3. Sostanze da testare

In tutti i pazienti con sospetta dermatite da contatto vengono testate alcune sostanze "base" il cui insieme rappresenta la cosiddetta "Serie Standard", comprendente gli apteni maggiormente allergizzanti e più



diffusi: in Italia tale Serie viene messa a punto e revisionata periodicamente dalla SIDAPA (Società Italiana Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale) e non si discosta molto da quelle Europea e Americana, comprendendo attualmente 25 apteni (tabella 1).

A questo insieme di sostanze ne vengono spesso aggiunte altre, in funzione della anamnesi, in particolare lavorativa, e della localizzazione della dermatite, utilizzando di preferenza gli apteni disponibili in commercio, talvolta organizzati in "Serie integrative" (es. parrucchieri, edili, panettie-

ri, serie gomma o materie plastiche, odontotecnica, ecc.). Anche i prodotti forniti dal paziente possono in alcuni casi essere testati, ma con particolare cautela per evitare il rischio di reazioni aggressive dirette potenzialmente molto intense: alcuni materiali possono essere saggiati come tali ma più spesso vanno diluiti in adeguato veicolo e concentrazione, eseguendo una lettura preliminare all'occlusione dopo 15-20'.

4. Lettura e valutazione delle reazioni

ferenziarle, in particolare nel caso di reazioni di grado debole, eritematose, anche se i tempi di comparsa e persistenza e la presenza o meno del prurito sono fattori significativi. Per le reazioni più intense in genere l'aspetto morfologico è più chiaramente differenziabile (figure 2-3).

Varie metodiche strumentali sperimentate (laser-doppler flussimetria, impedenzometria, ecografia, termografia, ecc.) non si sono dimostrate utili nella pratica routinaria: più recentemente sono stati proposti alcuni sistemi "biologici" per testare la risposta individuale a sostanze

Tabella 1: Serie Standard SIDAPA 2005 (concentrazione in vaselina %)

Potassio bicromato	0,5
Kathon CG	0,01 (acqua)
Tiuram Mix	1
Balsamo del Perù	25
Fenil-isopropil-p-fenilendiamina	0,1
p- fenilendiamina	1
Lanolina alcoli	30
Colofonia	20
Neomicina solfato	20
Dibromocianobutano	0,3
Resina epossidica	1
Formaldeide	1 (acqua)
Mercaptobenzotiazolo - 2	1
Resina p-ter-butilfenolformaldeidica	1
Nichel solfato	5
Disperso giallo 3	1
Profumi Mix	
(in Vaselina + Sorbitan sesquioleato)	8
Disperso Blu 124	1
Parabeni Mix	16
Benzocaina	5
Cobalto cloruro	1
Lyril	5
Desossimetasona	1
Cortisonici Mix	1
Vaselina	come tale

Dopo 30-60' dalla rimozione dell'apparato testante, generalmente a 48 ore dall'applicazione (prima solo in caso di reazioni molto intense e precoci), viene effettuata una prima lettura, che va ripetuta a 72 o 96 ore e possibilmente fino a 7 giorni dopo. Ciò può aiutare a distinguere le reazioni allergiche da quelle irritative: infatti, mentre le prime raggiungono di solito la massima intensità nel giro di 96 ore, le reazioni aspecifiche di debole entità tendono a regredire. Le reazioni allergiche a comparsa più tardiva vanno poi distinte da quelle rare reazioni che compaiono dopo l'ottavo giorno (reazioni da flare-up), attribuite in genere all'induzione di una nuova sensibilizzazione, rara ma possibile conseguenza del test.

La valutazione della risposta cutanea viene espressa secondo criteri raccomandati dalle Società Scientifiche, che prendono in considerazione i parametri di eritema, edema, papule, vescicole, superficie, area interessata dalla reazione (tabella 2).

La distinzione tra reazioni irritative aspecifiche e reazioni allergiche rappresenta una delle maggiori difficoltà interpretative del patch test: non esistono infatti criteri morfologici assoluti per dif-

Figura 2: Reazioni allergiche

(da "The TROLAB guide to patch testing")



Reazione debole
+

Reazione intensa
(edematosa o
vescicolare)
++

Reazione estrema
(bollosa o ulcerativa)
+++

Figura 3: Reazioni irritative

(da "The TROLAB guide to patch testing")



Reazione irritativa
(Blister purulento)
da kerosene

Reazione necrotica
(da solvente organico)

Reazione a tipo
"effetto shampoo"
da detergente

Tabella 2: Interpretazione dei risultati secondo SIDAPA

+/-	Debole eritema (reazione dubbia, da rivalutare a distanza)
+	Eritema uniforme con edema, eventuali papule o accenno a vescicolazione
++	Eritema, edema, papule e vescicole evidenti che possono debordare dall'area
+++	Eritema, edema, papule o vescicole molto evidenti, talvolta confluenti in bolle



Tabella 3: Cause possibili di reazioni falsamente negative

- Quantità o concentrazione insufficiente di aptene applicato
- Occlusione inadeguata o veicolo inappropriato
- Lettura del test non abbastanza protratta nel tempo
- Terapia sistemica con steroidi o altri immunosoppressori o antistaminici
- Uso topico di steroidi nella sede del test o irradiazione UV
- Alta soglia di sensibilizzazione del paziente
- *Compound allergy* (positività ad una sostanza composta, con negatività dei singoli componenti)

Tabella 4: Cause possibili di reazioni falsamente positive

- Quantità o concentrazione eccessiva di aptene applicato (effetto shampoo, bordo, ecc.)
- Impurità presenti nella sostanza testata o uso di un veicolo irritante
- Presenza di lesioni cutanee in vicinanza o nella sede di applicazione del test
- Esecuzione del test in fase di diffusione dell'eczema (- ⇒ *Excited skin syndrome* o *angry back*)
- Reazione al cerotto o al supporto degli apteni
- Irritazione meccanica in caso di materiale solido usato per il test
- Sovrapposizione infettiva (reazioni pustolose o follicoliti)
- Bassa soglia di irritabilità cutanea o interferenza con fattori ambientali

notoriamente irritanti (*Swift modified alkali resistance test*, *Differential irritation test*, ecc.), allo scopo di stabilire una soglia individuale di irritabilità.

Nella pratica, soltanto la correlazione con la storia clinica e la disponibilità di notizie sulle reali esposizioni può essere di ausilio nella interpretazione del test, al fine di individuare la reale **rilevanza clinica** del test. Si parla infatti di rilevanza clinica "attuale" o "passata" per indicare se la positività riscontrata sia in causa nella dermatite in atto (o recente) o riferirsi ad episodi pregressi. Si parla ancora di rilevanza clinica "ignota" per indicare lo stato di tolleranza nei confronti della sostanza che ha dato positività al test. Un giudizio di non rilevanza clinica indica che la sensibilizzazione riscontrata non è correlabile con l'attuale quadro clinico, ma può anche derivare da scarsa conoscenza della reale esposizione ambientale del soggetto.

Nei casi di scarsa concordanza tra storia clinica e risultato, può essere utile una ripetizione del test dopo qualche tempo: è necessario considerare tuttavia che la possibilità di una allergia da contatto non può essere esclusa completamente in caso di test negativo, sia per la possibile mancata identificazione delle sostanze in causa, sia per l'esistenza di **reazioni falsamente negative** (tabella 3).

Al contrario, esiste la possibilità di reazioni falsamente positive, in particolare in caso di iperreattività cutanea che caratterizza il fenomeno della *excited skin syndrome* o *angry back* (tabella 4).

In molti casi comunque la polisensibilizzazione o le positività multiple dovute ad allergia crociata sono reali e necessitano di una accurata valutazione circa

la rilevanza clinica di ciascuna reazione (tabella 5).

5. Altre metodiche

Open test

E' un patch test senza occlusione, utilizzato generalmente per testare sostanze di cui non è nota l'attività aggressiva diretta, o nei casi di gravi reazioni sistemiche. Nelle dermatiti eczematose (ad es. da cosmetici), il materiale in causa viene messo a contatto anche ripetutamente durante la giornata con una piccola area di cute prescelta per il test e la lettura effettuata a 48-72 ore. Variante del test è il ROAT (*Repeated Open Application Test*), in cui la sostanza sospetta viene applicata due volte al giorno per 7 giorni su una piccola area di cute sana vicino alla piega del gomito. Nel caso invece di sintomi sistemici di tipo IgE-mediato (es. disinfettanti) o di orticaria da contatto (es. da alimenti), la lettura del test va eseguita a 15-20', in quanto la reazione potrebbe essere di tipo immediato eritemato-pomfoide.

Test d'uso

Di particolare utilità dell'orticaria da contatto (es. da lattice) e nella *protein contact dermatitis* (es. da alimenti), o comunque nei casi di patch test dubbi o negativi con anamnesi positiva: viene eseguito facendo manipolare (*handling test*) direttamente al paziente o strofinando per 15' sulla cute flessoria dell'avambraccio (*rubbing test*) le sostanze in esame ed effettuando la lettura delle eventuali reazioni sia dopo 20', sia dopo 48-72 ore.

Fotopatch test

Consiste nell'irradiazione con UVA dopo 24 ore di una serie di apteni applicata in parallelo ad una seconda serie di controllo (non trattata con UVA): la lettura delle reazioni, eseguita dopo 48 ore dall'irradiazione, permette di diagnosticare i casi di fotodermatite allergica o di dermatite fotoaggravata (quando la serie

Tabella 5: Cosa dire al paziente

- Nome e sinonimi soltanto delle sostanze positive clinicamente rilevanti
- Possibili cross-reazioni (es. gruppo "para")
- Metodi per evitare il possibile contatto
- Quando disponibili, fornire i nomi di sostanze alternative non sensibilizzanti
- Evitare restrizioni dietetiche inutili, e di non provata utilità clinica (nicel!)



irradiata presenta un maggior grado di reattività).

Atopy patch test (APT)

Viene così chiamato il test da contatto con allergeni noti per agire attraverso un meccanismo di tipo IgE (aeroallergeni e alimenti), ma che sono sospettati di causare reazioni di tipo eczematoso: è utilizzato, dopo la dimostrazione del ruolo degli allergeni inalanti nella dermatite atopica, sia per acari e pollini (appositamente preparati in vaselina), sia per alcuni allergeni alimentari. Anche se la metodica appare ancora non perfettamente standardizzata, la specificità del test nella diagnostica dell'eczema atopico sarebbe superiore a quella di altri test (prick e IgE sieriche). Inoltre il suo utilizzo, in associazione al prick test e al RAST, è in grado di aumentare notevolmente la sensibilità della diagnostica delle allergie alimentari, ove non sia implicato soltanto un meccanismo di tipo IgE. Ciò è stato recentemente confermato in particolare per l'allergia all'uovo in età pediatrica: la combinazione di APT e prick test permette di identificare fino al 92% dei soggetti positivi allo scatenamento orale. Dal punto di vista pratico, è necessario utilizzare alimen-

ti freschi (anche polvere di latte vaccino e di soia) preparati in vaselina, con supporti più ampi delle normali Finn-Chamber, applicati su cute sana. La lettura va effettuata dopo 48-72 ore: sono stati proposti parametri che si differenziano leggermente da quelli del normale patch test, con una scala da 1 a 4 per le reazioni positive, che sono prevalentemente di tipo papuloso e non vescicolare.

6. La sicurezza del patch test

Rare sono le complicanze o gli inconvenienti del patch test, purchè eseguito correttamente utilizzando le serie di apteni Standard: le possibilità di sensibilizzazione attiva, di riacutizzazione della dermatite, di reazioni particolarmente persistenti o gravi (anafilattoidi) aumentano con l'utilizzo di prodotti non standardizzati. Sicuramente più importanti e frequenti sono le conseguenze diagnostico-terapeutiche, lavorative e medico-legali di una non corretta interpretazione dei risultati, o addirittura la non esecuzione del test per sottovalutazione della sua importanza diagnostica.

Bibliografia essenziale

- Maibach HI, Dannaker CJ, Lahti A. *Contact skin allergy*. In Middleton E. et al "Allergy. Principles and practice." Mosby, IV Ed., p. 1605-1647.
- Rietschel RL, Fowler JF Jr. *The role of patch testing*. In "Fisher's Contact Dermatitis" Williams & Wilkins, IV Ed., 1995, p. 11-40.
- Sertoli A. *Dermatologia allergologica professionale e ambientale*. Il Pensiero Scientifico Editore, 1991.
- Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A. *Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions*. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 321-328.

L'ALLERGIA COME FATTORE PREDISPONENTE DELL'OTITE MEDIA SECRETIVA: analisi retrospettiva della nostra casistica

LINO DI RIENZO BUSINCO

Otorinolaringoiatra, Audiologo
Dirigente U.O. di Otorinolaringoiatria Ospedale S. Eugenio - Roma

Introduzione

L'otite media secretiva (OMS) rappresenta una condizione patologica estremamente diffusa sia nella popolazione pediatrica che adulta. Si stima che il massimo picco di incidenza si verifichi per il 90% dei bambini nell'età prescolare e nel 50 % nel pri-

mo anno di vita. Il suo carattere patognomonico è rappresentato dalla persistenza di essudato all'interno dell'orecchio medio, con conseguente ipoacusia trasmissiva per ostacolo alla mobilità timpanica ed ossiculare (*figura 1*).

Varie cause sono state invocate nella patogenesi dell'OMS, tra le quali la disfunzione primitiva della Tuba di Eustachio, le sequele di processi infettivi, e le allergopatie respiratorie.

La reale incidenza della patologia allergica nell'OMS è, però, in letteratura ancora oggi dibattuta. Riteniamo pertanto utile riportare la nostra esperienza sull'incidenza delle allergopatie respiratorie in un gruppo di pazienti affetti da OMS.

Materiali e metodi

Abbiamo incluso nello studio 80 pazienti consecutivi affetti da OMS (età 4-38 aa, mediana 9 aa, 27 f-53 m) dopo visita ORL con otoendoscopia ed esame audioimpedenzometrico. I requisiti per l'inclusione nel gruppo di studio erano un quadro otoscopico di retrazione timpanica con versamento mucocattarrale, in presenza di dati impedenzometrici indicativi di ridotta compliance del sistema timpano-ossiculare (timpanogramma piatto di tipo B) ed assenza dei riflessi cocleo-stapediali sia ipsi che controlaterali (*figura 2*).

Tali pazienti sono stati sottoposti a valutazione allergologica mediante prick test,

Figura 1

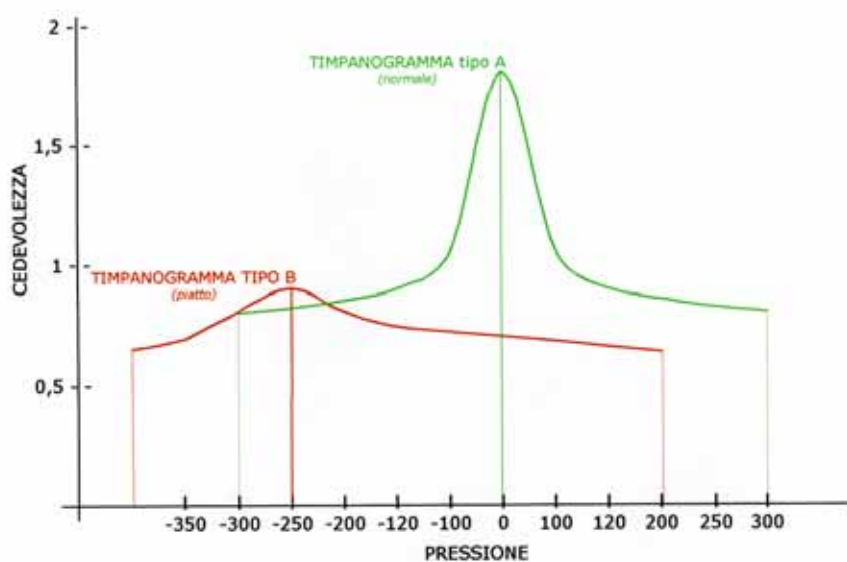


a) otoscopia normale



b) otoscopia otite media secretiva

Figura 2: Timpanogramma tipo B vs tipo A (normale)





RAST per un pannello completo di allergeni inalanti e PRIST. Ogni paziente è stato inoltre studiato con emocromo, VES e dosaggio delle immunoglobuline sieriche (IgA, IgM, IgG) per valutare l'influenza di eventuali patologie concomitanti.

Risultati

Il 73,7% dei pazienti (n. 59) ha mostrato negatività a tutti i test allergodiagnostici. Il rimanente 26,3% (n. 21) era così diviso: 10 pazienti hanno riportato isolati valori elevati di IgE totali al PRIST senza altri sintomi, 4 sono risultati positivi al prick test e RAST per le graminacee e Parietaria ed al PRIST in assenza di manifestazioni cliniche ed anamnestiche significative, 4 erano affetti da rinite allergica persistente di moderata entità per l'acaro della polvere e per il polline di graminacee, 3 hanno riportato valori elevati al RAST per graminacee, olivo e cipresso in assenza di sintomi. I restanti esami sierologici effettuati sono risultati nei limiti della norma in tutti i pazienti studiati (tabella 1).

che. I 10 pazienti che hanno riportato elevati livelli di IgE al PRIST e i 4 pazienti positivi a prick e RAST per graminacee e Parietaria possono essere considerati dei falsi positivi o, specie per i 3 pazienti positivi solo al RAST, dei soggetti con una sensibilizzazione subclinica. La correlazione tra manifestazioni cliniche e risultati dei test allergodiagnostici è infatti a nostro parere determinante per stabilire un rapporto causale tra allergia e OMS. Solo 4 pazienti presentavano rinite allergica persistente ma tale condizione era scaturita dall'anamnesi in un tempo successivo rispetto all'insorgenza dell'OMS. Pertanto è possibile ipotizzare che nei nostri pazienti l'OMS sia stata solo riacutizzata dalla rinite e non sia una conseguenza diretta della stessa. L'analisi della nostra casistica ci consente di affermare che la malattia allergica è raramente causa diretta dell'OMS, ma può costituire il fattore predisponente per l'insorgenza o per le successive riacutizzazioni. In questo caso un tempestivo intervento terapeutico, volto a desensibilizzare il paziente con il vaccino antiallergico, potrà certamente contri-

ventilazione dell'orecchio medio. Negli anni '90 è stato sviluppato un metodo di autoinsufflazione per mezzo di un palloncino calibrato di lattice per uso medico (Otovent) che deve essere gonfiato con il naso attraverso un adattatore nasale.

L'utilizzo di 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. Nei casi di otite media secretiva facilita pertanto il drenaggio delle secrezioni timpaniche e consente di interrompere il circolo vizioso che mantiene la condizione di otite stessa.

Il dispositivo agisce introducendo aria dalle narici verso la volta del rinofaringe e la massa e la pressione dell'aria sviluppate 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 circa 400 mm H₂O. Se questa pressione non risultasse sufficiente a equilibrare la pressione nell'orecchio medio l'insufflazione può essere seguita immediatamente da una deglutizione.

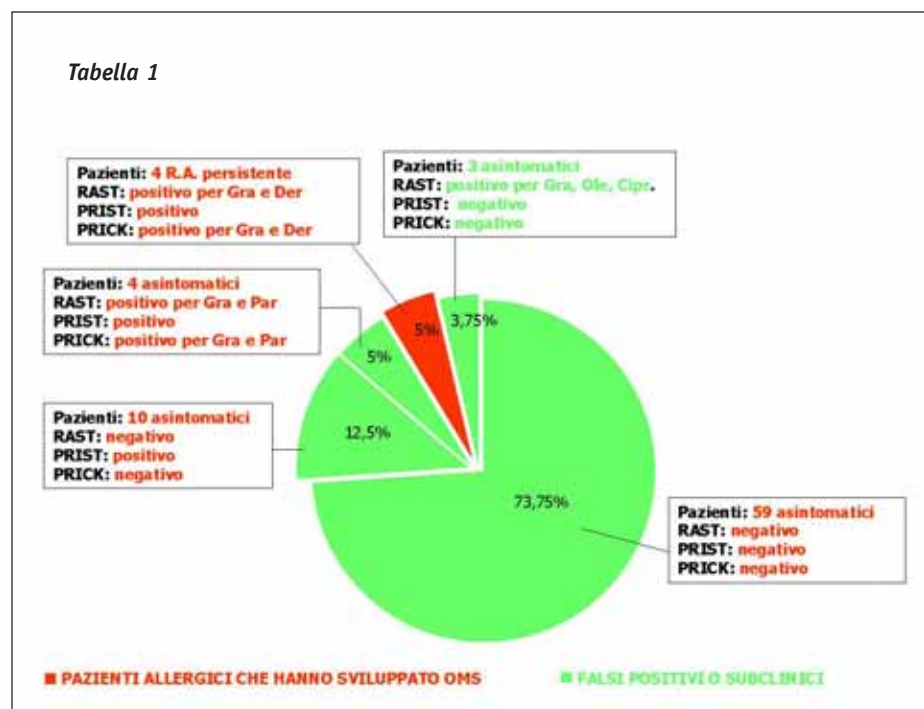
Durante la fase di sgonfiamento del palloncino la pressione nel nasofaringe è di circa 300 mm H₂O, condizione che in combinazione con la possibile apertura attiva durante la deglutizione risulta efficace nell'equilibrare la pressione dell'orecchio medio (figura 3).

I vantaggi offerti dal metodo Otovent sono rappresentati da:

- assenza di invasività perché l'aria viene insufflata dall'esterno
- sicurezza di un trattamento naturale, privo di effetti collaterali e di rischi iatrogeni
- possibilità di un impiego quotidiano, una sorta di "ginnastica tubarica", quale continuazione domiciliare della terapia insufflatoria iniziata in sede ambulatoriale o termale
- facile valutazione dell'impiego corretto (il palloncino deve assumere le dimensioni di un pompelmo),

Considerate pertanto le frequenti difficoltà di trattamento dell'otite media secretiva, è utile tenere a mente anche questa possibilità terapeutica nell'approccio non

Tabella 1



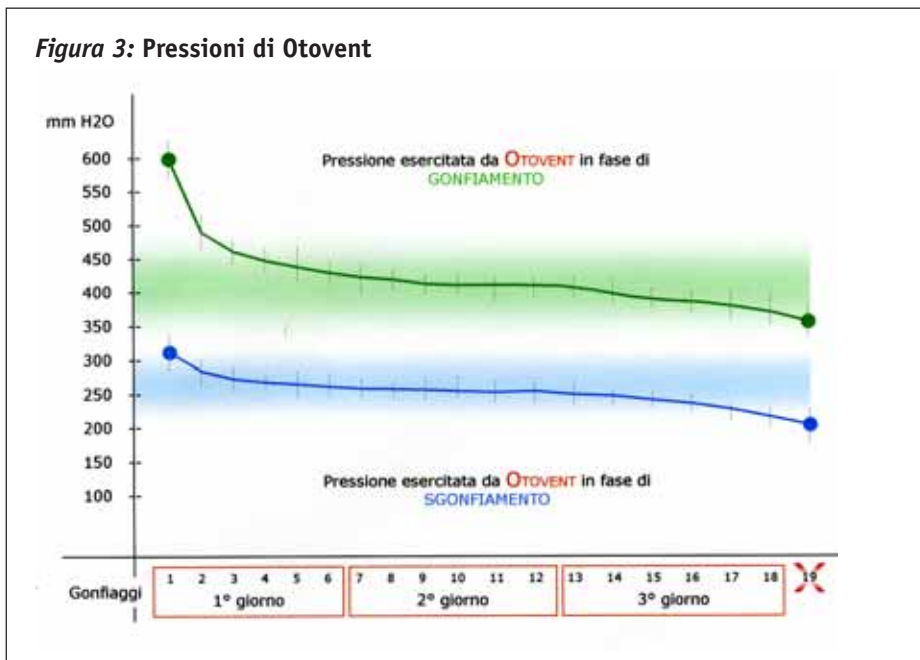
Conclusioni

La grande maggioranza dei pazienti non ha mostrato sintomi né alterazioni ai test diagnostici indicativi di malattie allergi-

buire a limitare l'insorgenza di OMS di natura allergica.

Dal punto di vista terapeutico con un approccio non chirurgico, al fine di trattare l'otite media secretiva, sono stati studiati vari metodi per compensare l'insufficiente

Figura 3: Pressioni di Otovent



chirurgico, per risolvere rapidamente un problema clinico che spesso mette alla prova le capacità del medico ma anche del paziente che male sopporta il sintomo dolore unito all'ovattamento auricolare.

Bibliografia essenziale

- Rosenfeld RM, Culpepper L, Doyle KJ, Grundfast KM, Hoberman A, Kenna MA, Lieberthal AS, Mahoney M, Wahl RA, Woods CR Jr, Yawn B. Clinical practice guideline: Otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130(5 Suppl):S95-118.
- de Ru JA, Grote JJ. Otitis media with effusion: disease or defense? A review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2004; 68:331-339.
- Doyle KJ, Kong YY, Strobel K, Dallaire P, Ray RM. Neonatal middle ear effusion predicts chronic

otitis media with effusion. *Otol Neurotol* 2004; 25:318-322.

- Koopman JP, Reuchlin AG, Kummer EE, Boumans LJ, Rijntjes E, Hoeve LJ, Mulder PG, Blom HM. Laser myringotomy versus ventilation tubes in children with otitis media with effusion: a randomized trial. *Laryngoscope* 2004; 114:844-849.
- American Academy of Family Physicians; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery; American Academy of Pediatrics Subcommittee on otitis media with effusion. Otitis media with effusion. *Pediatrics* 2004; 113:1412-1429.
- Blanshard JD, Maw AR, 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 SE et al. Treatment with the Otovent device in tubal dysfunction and secretory otitis media in children. *Ugeskr Laeger* 1991;153:3008-3009.
- Stangerup SE et al. Barotitis in children after aviation; prevalence and treatment with Otovent. *J Laryngol Otol* 1996;110:625-628.
- Stangerup SE et al. Barotrauma in children and adults after flying. Prevalence and treatment with Otovent. *Ugeskr Laeger* 1998;160:1794-1796.
- Stangerup SE et al. Point prevalence of barotitis in children and adults after flight and effect of autorinflation. *Aviat Space Environ Med* 1998;69:45-49.
- Stangerup SE, Sederberg-Olsen J, Balle V. Autoinflation as a treatment of secretory otitis media. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:149-152.
- Stangerup SE, Tos M. Tympanometry before, after the Valsalva Manoeuvre and after autoinflation with Otovent in different clinical groups. 3rd International Conference on Pediatric Otorhinolaryngology, Jerusalem, Israele, November 7-12, 1993.
- Stangerup SE, 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;49:83-85.
- Luppi MP, Bergamini G, Monzani D, Strologo F. La riduzione tubarica: metodologia e risultati a breve e lungo termine. *Acta Phoniatria Latina* 2001;23:25-44.
- Esperienze cliniche italiane con Otovent. *Not Allergol* 2000; 19:41-57.

PAF[®]

ANTISCABBICO

P03AX99 *BISBUTILCARBOETILENE*

TRATTAMENTO RAPIDO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione della specialità medicinale: PAF[®]

2. Composizione: 100 g di lozione contengono: principio attivo: Bisbutilcarboetilene 50 g; eccipienti: Clorobutanololo 5 g, Polisorbato 80 q.b. a 100 g. **3. Forma farmaceutica:** 50% soluzione cutanea flacone 5 g. **4. Informazioni cliniche:** **4.1. Indicazioni terapeutiche:** antiparassitario efficace nel trattamento delle dermatosi ed in particolare in quella sostenuta dal *SARCOPTES SCABIEI* (*S. hominis*). Il riscontro di una infestazione parassitaria in un membro di una famiglia o di una comunità può far sospettare l'infestazione negli altri membri; in tali condizioni può essere indicato un trattamento di tutti i membri del gruppo. **4.2.**

Posologia e modo di somministrazione: uso cutaneo. Il prodotto va somministrato esclusivamente per via epicutanea (sulla pelle). Mediante un batuffolo di cotone imbevuto del liquido preparato (vedere paragrafo 6.6. "Istruzioni e modalità d'uso"), bagnare bene, con leggera frizione, tutto il corpo (meno la testa) insistendo maggiormente sulle parti più colpite, lasciare poi asciugare la pelle spontaneamente all'aria. Per l'applicazione si impiega circa la metà del liquido preparato, la restante metà si conserva per la seconda applicazione da farsi dopo 12 ore, con le stesse modalità ed avendo cura di agitare bene il liquido prima di usarlo. È tollerato bene anche dalla pelle delicata dei bambini. Consente il trattamento anche senza bagno in quanto il preparato agisce ugualmente e non lascia traccia alcuna sulla cute e/o sugli indumenti. **4.3.**

Controindicazioni: ipersensibilità verso i componenti del prodotto. Il rischio di effetti dannosi a carico del feto e/o del lattante a seguito di applicazione di Bisbutilcarboetilene non è escluso; pertanto l'uso di PAF[®] in gravidanza e/o nell'allattamento è da riservare, a giudizio del medico, ai casi di assoluta necessità. (Vedere paragrafo "Uso durante la gravidanza e l'allattamento"). **4.4. Speciali precauzioni d'uso:** evitare ingestione, inalazione e contatto prolungato con le mucose. **4.5. Interazioni con altri medicinali ed interazioni di altro genere:** non note. **4.6. Uso durante la gravidanza e l'allattamento:** nelle donne in gravidanza accertata o presunta e durante l'allattamento il farmaco può essere somministrato in caso di effettiva necessità, sotto controllo medico. **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari:** il prodotto non interfe-

risce su tali capacità. **4.8. Effetti indesiderati:** PAF[®] è di solito ben tollerato e raramente sono stati riportati fenomeni indesiderati di rilevanza clinica. L'uso prolungato e/o ripetuto dei prodotti per uso topico, può dare origine a fenomeni di sensibilizzazione. In tal caso sospendere il trattamento ed istituire idonea terapia. **4.9. Sovradosaggio:** non sono noti casi di sovradosaggio se correttamente impiegato come topico (uso esterno).

4.10. Avvertenze speciali: il prodotto non deve essere ingerito né inoculato. Tenere fuori dalla portata dei bambini. I pazienti dovranno procedere scrupolosamente al cambio della biancheria intima e da letto e degli abiti indossati nei giorni precedenti la cura. **5. Proprietà farmacologiche:** gruppo farmacoterapeutico: Ectoparassiticida antiscabbia. Codice ATC P03AX99. Il composto risulta avere una potente attività nelle dermatosi parassitarie della cute ed in particolare, per la praticità del suo uso (topico) e per le sue caratteristiche, è efficace nella cura della scabbia. Agisce in sole 12 ore, non unge, non macchia, è indolore, non irrita la cute. **6. Informazioni farmaceutiche:** **6.1) Eccipienti:** Clorobutanololo 5%, Polisorbato 80 45%. **6.2) Incompatibilità:** nessuna nota. **6.3) Periodo di validità:** 5 anni per la confezione integra correttamente conservata, 24 ore quando il prodotto è preparato per l'uso. **6.4) Precauzioni particolari per la conservazione:** conservare lontano da fonti di calore ed al riparo dalla radiazione solare diretta. **6.5) Natura e capacità del contenitore:** flacone in vetro contenente 5 g di prodotto. **6.6) Istruzioni e modalità d'uso:** versare il contenuto del flacone in circa 150 grammi di acqua e agitare per qualche minuto con un cucchiaino in modo da ottenere un liquido lattiginoso ben omogeneo. Il liquido, per esclusivo uso esterno, può essere conservato a temperatura ambiente non

oltre le 24 ore e viene utilizzato metà subito e metà dopo 12 ore per la ripetizione del trattamento. **7. Nome e indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:** Lofarma S.p.A. viale Cassala, 40 - 20143 Milano. **8. Numero di autorizzazione all'immissione in commercio:** A.I.C. n. 000917-017. **9. Data di prima commercializzazione / Rinnovo dell'autorizzazione:** data di prima commercializzazione: 07.10.1947; data ultimo rinnovo: 01.06.2000. **10. Data di revisione del testo:** 5 Aprile 2004.



Lofarma S.p.A.

Viale Cassala, 40 - 20143 Milano - Tel. 02 58198.1 - Fax 02 8322512



CORRELAZIONI IMMUNOLOGICHE TRA GLI ACARI *DERMATOPHAGOIDES* E *SARCOPTES*

PAOLO FALAGIANI

Direttore Scientifico Lofarma - Milano

La nostra fauna conta 40.000 specie di acari che conducono vita libera, ad esempio nel terreno. Con essi evidentemente la specie umana non ha alcun rapporto, eccetto i pochi entomologi che li studiano. Vi sono poi circa 40 specie di acari che hanno scelto di vivere vicino all'uomo, per opportunità alimentare più che per motivi affettivi. Essi sono denominati "sinantropi", parola che deriva dal greco "*sun anthropos*" che significa appunto "con l'uomo". Com'è noto, gli acari sinantropi hanno colonizzato tutti i continenti viaggiando insieme all'uomo ed alle sue suppellettili. Alcuni di loro, 7-8 specie, sono in grado di sviluppare nell'uomo sensibilizzazioni allergiche a carico dell'apparato respiratorio e forse anche cutaneo: soprattutto i *Dermatophagoides* e gli acari detti "delle derrate" (*storage mites*). Vi sono poi alcune specie di acari che sono parassiti dell'uomo, precisamente ectoparassiti. Tra questi ultimi primeggia per importanza il *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*, responsabile della scabbia, parassitosi che interessa circa 300 milioni di persone (1) ed a cui è dedicato l'articolo che segue.

L'argomento che qui affronto è quello delle correlazioni immunologiche tra il più importante degli acari sinantropi allergenici, il *Dermatophagoides*, e l'acaro della scabbia, che sono filogeneticamente correlati.

La scabbia sta assumendo una rilevante importanza anche nel nostro Paese, sia a causa della forte immigrazione da aree disaggiate sia per il diffondersi del turismo in tali aree e, purtroppo, anche del turismo sessuale.

Cross-reazioni

La prima segnalazione di una probabile cross-reazione tra *Dermatophagoides* e acaro della scabbia risale a 25 anni fa, con uno studio norvegese che ha dimostrato che ben il 35% di 135 pazienti affetti da scabbia presentava un RAST positivo per *Dermatophagoides*, ed il 45% aveva IgE totali elevate, mentre in un gruppo di controllo costituito da 201 impiegati di banca sani il RAST era positivo nel 2% e le IgE totali nel 4% (2). È singolare che la presenza di malattie atopiche, determinate con un questionario, era molto più elevata tra i pazienti con scabbia (23%) che nel gruppo di controllo (9%), spingendo gli autori a suggerire che non solo vi è probabilmente una cross-reazione tra i due acari, ma anche una associazione tra scabbia e malattia atopica.

Questi autori studiarono con il RAST il comportamento degli anticorpi IgE nel tempo, osservando che le IgE specifiche per il *Dermatophagoides* decrescevano a 12 mesi di distanza dal trattamento anti-scabbia (3). Questo fenomeno era assai meno evidente nei pazienti che oltre alla scabbia erano anche affetti da malattia atopica.

Questo gruppo norvegese pubblicò nello stesso anno (1981) i risultati di uno studio immunochimico di cross-reazione tra i due acari condotto con le tecniche della CIE (*crossed immunoelectrophoresis*) e CRIE (*crossed radioimmunoelectrophoresis*), allora molto in voga (4). Utilizzando un antisiero anti-*Dermatophagoides* sviluppato in conigli, era possibile identificare con la

CIE 25 antigeni nell'estratto del *Dermatophagoides* stesso e 4 nell'estratto di acaro della scabbia. La tecnica CRIE è stata in grado di dimostrare il legame delle IgE agli antigeni separati con l'elettroforesi: utilizzando un pool di sieri allergici al *Dermatophagoides*, si è confermato il legame degli anticorpi IgE anche verso gli antigeni dell'acaro della scabbia. La naturale conseguenza di questi studi è la coscienza che l'allergia all'acaro della polvere di casa può venire sovradagnosticata nei pazienti con scabbia. L'ampia esperienza clinica di questi autori li porta ad affermare che l'allergia al *Dermatophagoides* non è protettiva nei confronti della scabbia, ma al contrario questi pazienti mostrano lesioni cutanee scabbiose più gravi dei pazienti non allergici. Pertanto la transitoria immunità verso la reinfestazione osservata nei pazienti con scabbia recente nel classico studio di Mellanby (5) pare essere dovuta ad anticorpi diversi dalle IgE, probabilmente IgG.

Gli studi del gruppo norvegese sulla cross-reazione tra i due acari sono stati confermati dal gruppo statunitense di Arlian (Dayton, Ohio) con la tecnica SDS-PAGE (*sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis*), con la quale si è visto che le IgE di pazienti allergici al *Dermatophagoides* sono in grado di legarsi anche alle proteine di *Sarcoptes scabiei*, e viceversa le IgE di pazienti scabbiosi riconoscono gli allergeni del *Dermatophagoides* (6).

Questa cross-reazione è stata confermata anche da un gruppo egiziano, che ha dimostrato che la correlazione al *Sarcoptes scabiei* è allargata anche all'acaro delle



derrate *Tyrophagus putrescentiae* (7). Questi autori attribuiscono alle IgE verso gli acari della polvere di casa e delle derrate la persistenza dei sintomi che si osserva in molti pazienti anche dopo gli appropriati trattamenti anti-scabbia.

La resistenza all'infestazione

Gli studi citati hanno condotto ad un naturale quesito. L'immunizzazione verso il *Dermatophagoides* è in grado di proteggere dall'infestazione scabbiosa? Il già citato gruppo australiano di Arlian ha condotto una serie di studi sui conigli per trovare una risposta a questo interrogativo. Hanno immunizzato gli animali con un antigene di *Dermatophagoides* (mix 50/50 *pteronyssinus* e *farinae*) e valutato la loro resistenza all'infestazione da *Sarcoptes scabiei* var. *canis* (8). La resistenza all'infestazione è stata osservata non in tutti gli animali ma solo nel 71% di essi, che sono stati definiti "resistenti", mentre gli altri definiti "non-resistenti" hanno contratto la malattia. Tale resistenza consisteva in un molto minore carico di parassiti. Restava da capire quali differenze immunologiche rendessero resistenti gli uni e non-resistenti gli altri. Gli animali resistenti mostravano livelli di immunoglobuline scabbia-specifiche più bassi di quelli non-resistenti, inoltre riconoscevano un minore numero degli antigeni dell'acaro. Tutti gli animali infestati, sia resistenti che non, mostravano a livello delle lesioni scabbiose un infiltrato cellulare costituito da neutrofili, plasmacellule, macrofagi e cellule mononucleate. Tuttavia l'infiltrato cellulare degli animali resistenti conteneva molte meno plasmacellule, e molti più neutrofili. Questo aumento dei neutrofili era correlato con la diminuzione del carico di parassiti. Gli autori di questo studio concludono che l'immunizzazione con *Dermatophagoides* è in grado di indurre immunità protettiva, almeno parziale, verso la scabbia. La diminuita produzione anticorpale e l'aumentata risposta cellulomedia-

ta dei soggetti resistenti suggeriscono che il meccanismo di questa protezione risiede nella sotto-regolazione della risposta dei linfociti T_H2 e nel potenziamento di quella T_H1 .

Più recentemente, lo stesso gruppo di ricerca ha studiato l'immunizzazione verso la scabbia con strumenti biotecnologici avanzati. È stata costruita una libreria di cDNA proveniente da *S. scabiei* var. *hominis*, due dei cloni ottenuti sono risultati cross-reattivi con un allergene dell'acaro della polvere di casa *Euroglyphus maynei*, che è filogeneticamente ed allergologicamente strettamente correlato al *Dermatophagoides*, sono stati clonati in un vettore e quindi inseriti in un ceppo batterico, da cui è stata ricavata la proteina di fusione (9). Con quest'ultima sono stati immunizzati dei conigli, che successivamente infestati con l'acaro *S. scabiei* var. *canis* hanno mostrato lesioni crostose assai più lievi degli animali di controllo.

Sulla base di questo e di altri studi sperimentali i ricercatori di questo gruppo sostengono che la risposta immunologica dell'uomo verso l'acaro della scabbia non ha tanto la funzione di debellare completamente i parassiti, bensì quella di autolimitarne il numero. È stato dimostrato che gli acari parassiti ingeriscono gli anticorpi durante l'alimentazione. Inoltre è noto che nell'uomo la scabbia assume un quadro clinico grave, con ampie lesioni crostose e grande numero di parassiti, quando vi sono condizioni immunosoppressive o immunodeficienza acquisita.

Conclusioni

Gli studi esaminati ci devono indurre ad una grande cautela nella diagnosi di allergia al *Dermatophagoides* nei soggetti che abbiano la scabbia o l'abbiano avuta in tempi recenti.

L'ipotesi di sottoporre ad immunoterapia specifica per l'acaro della polvere di casa i soggetti a rischio di contrarre la scabbia, per indurre resistenza, è stimolante sotto

l'aspetto teorico ma non praticabile sul piano pratico. Infatti è noto che un medicinale può venire prescritto solo per le indicazioni previste in scheda tecnica, che scaturiscono dagli studi controllati e dalle osservazioni cliniche. E non è certo questo il caso. Gli studi di Arlian sui conigli sono incoraggianti ma non sono sufficienti a giustificare un'applicazione all'uomo. Inoltre la prevenzione della scabbia si può benissimo attuare con ben altri approcci: ad esempio eliminazione dei comportamenti a rischio, profilassi ambientale, interventi terapeutici con preparati acaricidi sugli altri componenti del gruppo famigliare.

Bibliografia

1. Taplin D, Meinking TL, Chen JA, Sanchez R. Comparison of crotamiton 10% cream (Eurax) and permethrin 5% cream (Elimite) for the treatment of scabies in children. *Pediatr Dermatol* 1990;7:67-73.
2. Falk ES, Bolle R. IgE antibodies to house dust mite in patients with scabies. *Br J Dermatol* 1980; 103: 283-288.
3. Falk E. Serum IgE before and after treatment for scabies. *Allergy* 1981; 36:167-174.
4. Falk ES, Dale S, Bolle R, Haneberg B. Antigens common to scabies and house dust mites. *Allergy* 1981; 36:233-238.
5. Mellanby K. The development of symptoms, parasitic infection and immunity in human scabies. *Parasitology* 1944; 35:197-206.
6. Arlian LG, Vyszynski-Moher DL, Ahmend SG, Estes SA. Cross-antigenicity between the scabies mite, *Sarcoptes scabiei*, and the house dust mite, *Dermatophagoides pteronyssinus*. *J Invest Dermatol* 1991; 96:349-354.
7. Moustafa EH, el-Kadi MA, AL-Zeftawy AH, Singer HM, Khalil KA. The relation between scabies and hypersensitivity to antigens of house dust mite and storage mites. *J Egypt Soc Parasitol* 1998; 28:777-787.
8. Arlian LG, Rapp CM, Morgan MS. Resistance and immune response in scabies-infested hosts immunized with *Dermatophagoides* mites. *Am J Trop Med Hyg* 1995; 52:539-545.

SCABBIA (rogna): GUIDA PRATICA PER IL PEDIATRA

LANFRANCO ACAMPORA* - ASSUNTA GRANATA - GIULIANA ROSSI - MARIA ANTONIETTA FARALDO*

* Unità Operativa Pediatria A.O. San Sebastiano Caserta
Pediatria di Base - ASL - CE2 - Distretto 38

Introduzione

La scabbia è una ectoparassitosi (1-2). Negli ultimi anni stiamo assistendo ad un suo ritorno negli ospedali, nelle cliniche, nelle prigioni, nelle scuole, nei centri di disintossicazione. Colpisce individui di qualsiasi livello sociale, indipendentemente dall'età, dal sesso, dall'igiene personale.

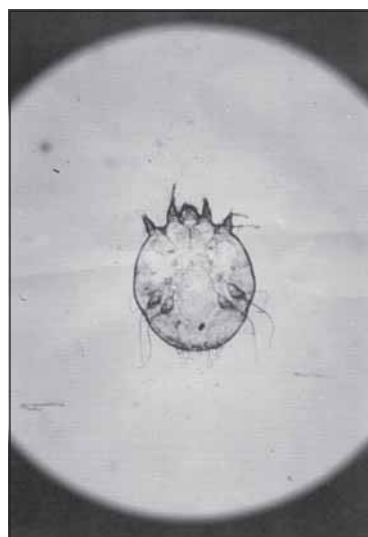
Epidemiologia

La malattia si manifesta con epidemie cicliche a distanza di 30-40 anni l'una dall'altra. La diffusione avviene attraverso il contatto fisico con l'individuo affetto. Si può trasmettere per tutto il periodo in cui il paziente rimane infetto e non trattato. Sono a rischio i bambini ed i partner sessuali dei soggetti affetti. Raramente la trasmissione avviene attraverso veicoli in quanto l'acaro muore entro 2-3 giorni. Il periodo di incubazione è di solito di 4-6 settimane in caso di primo contagio; 1-3 giorni in caso di reinfestazione.

Etiologia

L'agente etiologico è la femmina dell'acaro *Sarcoptes scabiei hominis*, (specifica per la cute dell'uomo) (fig. 1); essa è lunga circa 0,4 mm, possiede 4 paia di zampe ed un corpo emisferico solcato da rughe trasversali con spine e setole sulla superficie dorsale, priva di occhi, non ha ali, non salta e non vola. È notturna, ama il caldo. L'acaro maschio è grande circa la metà ed ha conformazione simile. La femmina giunta sulla cute secerne un liquido cheratolitico che le permette di attraversare gli strati cornei superficiali formando un pozzetto in cui si ferma nell'attesa di un maschio vagante. Dopo la fecondazione, la femmina gravida scava in 30 minuti un cunicolo (la sua tana)

Figura 1: *Sarcoptes scabiei hominis*



ove depone le sue uova (10-40) che si schiudono in una settimana. Le larve diventano adulte in 3 settimane ed iniziano quindi un nuovo ciclo. Quando la deposizione delle uova è completata, l'acaro femmina muore nel cunicolo. Lo *S. scabiei v. canis* (Pseudoscabbia), trasmesso dai cani, può causare una lieve infestazione nell'area a contatto diretto con l'animale infestato. Colpisce i bambini ed è caratterizzata dall'assenza dei cunicoli. In questa variante gli acari non sempre si possono dimostrare.

Clinica

Segni patognomonic della scabbia sono: il prurito ed i cunicoli con le vescicole perlaccee (3-4-5).

Il **prurito**, molto intenso negli adulti è presente in più membri del nucleo familiare, insorge a distanza di due - tre settime-

ne nei diversi soggetti dello stesso nucleo, prevale di notte e si acutizza nel momento di andare a letto o dopo un bagno caldo. Nelle persone pulite può essere l'unico sintomo.

I **cunicoli** (piccole gallerie scavate dall'acaro femmina nello strato corneo) sono osservabili in aree caratteristiche, hanno sede preferenziale a livello delle mani e dei piedi con predilezione speciale sulla superficie interna della radice della mano e sul dorso del piede. Hanno un decorso rettilineo leggermente curvo, sono lunghi 4-12 mm e larghi meno di 1 mm, di colore bianco-grigio-chiaro, le **vescicole perlaccee** sono piccoli noduli presenti negli strati più profondi dell'epidermide, a contenuto acquoso, isolati o al termine di un cunicolo, causati dalla migrazione degli acari e dall'avanzare dei medesimi sotto l'epidermide. Nella scabbia troviamo altre lesioni che sono la conseguenza della sensibilizzazione allergica, esse sono date dai **noduli** (reazioni infiammatorie di tipo granulomatoso della grandezza di circa 5-20 mm, di consistenza dura, di colore rosso-brunastro, notevolmente pruriginosi che si riscontrano solo dopo alcune settimane dall'esordio della malattia, presenti soprattutto a livello dei genitali, dell'inguine e delle ascelle). Altre lesioni sono date dalle **papule eritematose** e dalle **pustole**. Distinguiamo poi lesioni dovute al grattamento e alle infezioni secondarie, esse sono: le **escoriazioni lineari**, le **lesioni impetiginizzate** (espressione di complicanze dovute al grattamento). Le lesioni sono spesso più estese nei bambini. La loro distribuzione varia con l'età. Nei **neonati** e nei **bambini di età inferiore ai 2 anni** l'eruzione è vescicolare con localizzazione sulle parti più facilmente esposte al contagio scabbioso: cuoio capelluto, tronco specie



a livello delle pieghe ascellari anteriori e della linea della vita, natiche, estremità, dorso mani e piedi, palmo delle mani e pianta dei piedi. *L'esame della pianta dei piedi in questa fascia d'età è diagnostico.*

Nei **bambini di età > 2 anni** e negli adulti le lesioni prevalgono a livello delle pieghe interdigitali, delle superfici flessorie dei polsi ed estensorie dei gomiti, delle pieghe ascellari anteriori, della linea della vita, delle cosce, dell'ombelico, dei genitali, delle aree intorno ai capezzoli, dell'addome e della parte inferiore delle natiche.

Negli **anziani** le lesioni sono localizzate a livello del tronco, delle regioni interscapolari (riscaldate dal contatto col letto), degli arti inferiori.

La **scabbia norvegese** è caratterizzata da un numero elevato di acari sulla cute, è quindi estremamente contagiosa. Si verifica in persone debilitate, con ritardo di sviluppo, con disturbi immunologici e con la sindrome di Down. Il prurito è discreto o assente. Le lesioni ipercheratosiche crostose hanno una distribuzione atipica, colpiscono infatti nell'adulto: cuoio capelluto, viso, il palmo delle mani e la pianta dei piedi.

Diagnosi

È basata sui seguenti criteri:

Anamnesi: indagare sulle caratteristiche del prurito e sulla sua presenza in altri membri del nucleo familiare.

Esame clinico: paziente nudo, ricercare i cunicoli ed i noduli nelle sedi tipiche.

Esame microscopico diretto di materiale grattato dalla superficie cutanea (6). A tale scopo, viene applicata una goccia di olio minerale ad una tana e la superficie cutanea viene stirata tra il pollice e l'indice dell'esaminatore. Con un bisturi n°15 si asporta il tetto del cunicolo e se ne gratta il fondo. Il materiale viene posto su un vetrino in alcune gocce di soluzione fisiologica e premuto sotto un coprioggetto ed osservato con un microscopio a piccolo ingrandimento. L'acaro femmina, le uova ed il materiale fecale vengono facilmente visualizzati.

Diagnosi differenziale

È molto difficile: si pone con Prurigo, la miliaria cristallina, la disidrosi, l'idrocistinoma, le punture di insetto. Tutte le

dermatiti pruriginose, in particolare la dermatite atopica (ove è difficile che più di una persona in famiglia abbia il prurito, le sedi elettive sono diverse, mancano i cunicoli ed i noduli), con la Pseudoscabbia (ove l'anamnesi è positiva per convivenza o contatto occasionale con animali, i cunicoli sono assenti, la sintomatologia si risolve con l'allontanamento dell'animale). Nei casi dubbi comunque ricercare sempre nei genitori o comunque nei familiari la presenza di lesioni scabbiose.

Prognosi

Nei bambini è favorevole; spesso rimane dopo la cura una dermatite prodotta dalle pomate che agiscono fortemente per uccidere gli acari.

Terapia

Cenni storici: *in passato* si usavano vari medicinali (7-8-9-10-11)

- 1) Balsamo peruviano e olio d'oliva (1:5)
- 2) Pomata di epicarina al 10%
- 3) Unguento di Wilkinson modificato di Hebra (fiori di zolfo ed olio di coda o di faggio, sapone verde, sugna porcina o vaselina o creta bianca)
- 4) Unguento al naftolo (Kaposi): sugna porcina, sapone verde, naftolo, zolfo precipitato
- 5) Terapia di Brocq: lavaggi con acqua solforosa, seguiti da pomate con balsamo peruviano, zolfo precipitato, lanolina, ossido di zinco e vaselina
- 6) Mitigal Bayer: liquido oleoso quasi inodore, combinazione organica di zolfo
- 7) Ristina Bayer (klotz)
- 8) Preparato di Montgomery a base di creolina, sapone verde, sugna benz 100
- 9) Akoderma dell'Istituto Opoterapico Nazionale di Pisa: pomata a base di tricloroetilene
- 10) lo stirace (10:20 gr di olio d'oliva).

Oggi questi sono i criteri adottati:

1. trattare simultaneamente la persona affetta ed i suoi contatti (12-13). I segni di scabbia possono comparire al massimo due mesi dopo l'esposizione ed i pazienti possono trasmettere la scabbia in questo periodo. Per il trattamento degli infestati in commercio vi sono numerosi prodotti

acaricidi da applicare per via topica, non abbiamo però studi sulla loro efficacia. Tutti i prodotti vanno applicati dopo aver effettuato un bagno caldo e grattate le lesioni con un guanto di crine. I prodotti vanno applicati da dietro le orecchie fino alla punta dei piedi. Le unghie vanno tagliate corte e lo spazio subungueale spazzolato con cura per evitare la disseminazione dell'acaro. Poiché nei neonati sono colpiti anche la testa ed il collo, queste zone vanno trattate in questa fascia d'età.

2. Disinfestazione dei vestiti, della biancheria e dell'ambiente.

Tra i vari acaricidi i più utilizzati sono:

- 1) **Permetrina** al 5% in crema base (disponibile in Italia solo come prodotto galenico). Si può usare nei bambini, in particolare nei lattanti, nelle donne gravide ed in allattamento senza rischio di tossicità perché non è assorbito dalla cute. Lo schema di applicazione è il seguente: applicazione notturna per 2 giorni, 7 gg di sospensione, altri 2 giorni di trattamento. Si applica su tutto il corpo, si rimuove dopo 8-14 ore con un bagno.
- 2) **Benzoato di benzile** (Skab 2 emulsione penta medica) al 25%, va diluito al 10% nei bambini. L'applicazione è per 12-24 ore per 2 cicli di 4-5 giorni intervallati da 7 giorni di riposo.
- 3) **Crotamitone** (Eurax) Viene applicato per 12 ore (adulti); 8-6 ore (bambini-lattanti) la sera per 3 giorni di seguito, il ciclo si ripete dopo 7 giorni, spesso inefficace.
- 4) **Lindano** 1% in lozione o crema, si applica su tutto il corpo e si asporta dopo 8 ore. Controindicato nei bambini di età < 2 anni, nelle donne in gravidanza ed in allattamento, nei soggetti che soffrono di convulsioni. Farmaco neurotossico.
- 5) **Bisbutilcarboetilene** (PAF) (14) liquido per emulsione cutanea. È un estere dell'acido maleico con due molecole di butanolo, la sua azione acaricida consiste nel distruggere direttamente il centro vitale dell'acaro portandolo rapidamente a morte in 2-3 minuti. È ben tollerato dai neonati e dai bambini.



Controindicato nella donna in gravidanza ed in allattamento. Va somministrato esclusivamente per via epicutanea. Il contenuto del flaconcino va diluito per adulti e bambini in 150 cc di acqua e nei lattanti in 250 cc di acqua, va agitato fino ad ottenere un'emulsione lattiginosa ben omogenea. Va frizionato con un batuffolo di cotone su tutto il corpo eccetto la testa, da dietro alle orecchie fino alla punta dei piedi, comprese le pieghe ascellari ed inguinali. Il prodotto va applicato dopo aver eseguito un bagno caldo ed aver grattato le lesioni con uno spazzolino, utilizzando metà del composto preparato, l'altra metà va conservata a temperatura ambiente ed usata dopo 12 ore. Lo schema è il seguente: applicare ogni 12 ore per 3 giorni consecutivi, rimuovere dopo i tre giorni con un bagno, 7 giorni di sospensione, ripetere lo schema per 2-3 giorni in caso di persistenza delle lesioni. Con l'utilizzo di questo prodotto il primo beneficio è dato dal miglioramento del prurito notturno e dalla diminuzione dei risvegli notturni.

6) **Ivermectina** (Mectizan) per os (200 microgrammi/Kg) in un'unica somministrazione da ripetere dopo 7 giorni. Non ancora in commercio in Italia (15), efficace nella scabbia norvegese.

Il prurito può persistere per alcune settimane, nonostante l'efficacia del trattamento. L'uso di antistaminici orali o corticosteroidi topici può dare sollievo per il prurito. La terapia antibiotica topica o sistemica è indicata per infezioni batteriche secondarie delle lesioni escoriate.

Se il prurito persiste per un periodo superiore alle due settimane considerare:

- il fallimento terapeutico per resistenze al farmaco o errata applicazione
- reinfestazione
- insorgenza di una dermatite allergica
- cross-reazione con gli acari ambientali
- persistenza della scabbia norvegese.

Isolamento

I pazienti con scabbia vanno isolati fino a quando non viene iniziata una terapia efficace, essi non sono più contagiosi già dopo 24-48 ore di trattamento. Occorrono 2 mesi perché le manifestazioni cliniche (prurito e lesioni dermatologiche) scompaiono completamente.

Misure preventive

la profilassi è indicata per i familiari, consiste nel trattare tutti i membri dell'ambiente domestico e nell'applicazione di misure igieniche (16-17):

- Lavare a 60° lenzuola, fodere, biancheria utilizzata per la notte, tutte le mattine per la durata del trattamento.
- Lavare a 60° tutti gli indumenti indossati negli ultimi 2 giorni.
- Ciò che non può andare in lavatrice a questa temperatura viene messo da parte in sacchi di plastica per 2 settimane oppure tenuto a temperatura inferiore ai 10° C in frigorifero per 24 ore.
- Per disinfettare la casa (materassi, divani, poltrone e pavimenti) utili strumenti a getto di vapore ad alta temperatura (Vaporella) o aspiratori ad acqua con filtro Hepa (Reimbow Acarbuster 2000).

Misure da prendere in caso di scabbia norvegese

- Isolamento del paziente
- evitare contatti pelle-pelle
- uso di guanti e camici
- decontaminazione della biancheria (20' a 60°C)
- trattamento simultaneo dei contatti (18).

I bambini possono tornare a scuola il giorno dopo la fine del trattamento.

Se tutte queste misure terapeutiche e preventive non sono applicate, si assisterà inevitabilmente ad una recidiva della malattia o alla comparsa di infezione nei familiari e nei contatti stretti. La malattia è soggetta a denuncia obbligatoria.

Bibliografia

1. Pence DB, Ueckermann E. *Sarcoptic mange in wildlife*. Rev Sci Tech 2002; 21: 385-398.
2. Heukelbach J, Feldmeier H. *Ectoparasites: the underestimated realm*. Lancet 2004 Mar 13; 363 (9412): 889-891.
3. Kuralic S, Pasic FA, Hadzigrabic N. *Scabies in infants-problems in differential diagnosis*. Med Arh 1999; 53 (3 Suppl 2):51-53.
4. Chouela E, Abeldano A, Pellerano G, Hernandez MI. *Diagnosis and treatment of scabies: a practical guide*. Am J Clin Dermatol 2002; 3: 9-18.
5. Arya V, Molinaro MJ, Majewski SS, Schwartz RA. *Pediatric scabies*. Cutis 2003; 71: 193-196.
6. Prins C, Stucki L, French L, Saurat JH, Braun RP. *Dermoscopy for the in vivo detection of sarcoptes scabiei*. Dermatology 2004; 208: 241-243.
7. Pfaundler M, Schlossman A. *Trattato di pediatria*. Casa Editrice F. Vallardi, Milano, 1916, IV Vol, p. 439-440.
8. Cozzolino O. *Trattato di Pediatria*. Casa editrice Vittorio Idelson. Vol II, 1922, p. 683-684.
9. Jacobi A. *Terapia delle malattie dell'infanzia e della fanciullezza*. 1901, p. 442-443.
10. Feer E, *Trattato di Pediatria*. Reintegrazione ad opera di G Di Cristina e R Jemma. 1945, p. 930-932.
11. Baginsky A. *Trattato delle malattie dei bambini*. Tradotto da A. Solaro con la prefazione del prof. Fedè, 1902, p. 888-889.
12. Buffet M, Dupin N. *Current treatments for scabies*. Fundam Clin Pharmacol 2003 Apr; 17 (2):217-225.
13. Zorzi F. *Treatment of scabies with bis-butyl-carboethylene*. G Ital Dermat Venereol 1998; 133: 1-3.
14. Masci S, Bruno M, Falagiani P, Finizio F, Riva G, Simonetto D. *Efficacy and safety of bis-butyl-carboethylene in the treatment of scabies*. G Ital Dermatol Venereol 2003; 138: 1-4.
15. Ohtaki N, Taniguchi H, Ohtomo H. *Oral ivermectin treatment in two cases of scabies: effective in crusted scabies induced by corticosteroid but ineffective in nail scabies*. J Dermatol 2003; 30: 411-416.
16. Bonifazi E. *Practical Pediatric Dermatology*. Eur J Dermatol 1999; 9: 369-384.
17. Piraccini B M, Atonucci A, Catanzaro C. *Scabbia nosocomiale: una patologia emergente*. Ospedali della rete. Aprile 2002, 1-12.
18. Guggister D. *Scabbia e pediculosi: Epidemiologia, presa a carico e prevenzione*. Swiss-Noso 1998; 4: 1-3.



ESISTE L'ALLERGIA AL CACAO?

ANNA LOREDANA GIOVANE - ELENA VARIN - MARIA FRANCESCA PATRIA - GIULIA ULIVA CISLAGHI

*Ambulatorio di Allergologia Pediatrica
 Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli, Regina Elena - Milano*

L'allergia al cacao, seppur rara, esiste in età pediatrica.

Facendo seguito all'interessante e competente risposta del Dr. Falagiani al pediatra di Carmagnola, vorremmo segnalare la nostra esperienza in merito.

Tutti coloro che, come noi, lavorano in un ambulatorio di allergologia pediatrica, sono a conoscenza delle frequenti segnalazioni che vengono riportate dai genitori su un probabile effetto peggiorativo del cioccolato sull'intensità dei sintomi della dermatite atopica. Negli ultimi 15 anni abbiamo diagnosticato una allergia IgE-mediata al cacao in 3 pazienti, di cui andiamo ad esporre brevemente la storia clinica.

Caso n. 1

L.S., maschio, 10 anni, allergico ad alimenti (latte vaccino, uovo, pesce, nocciola, noce, sesamo) ed inalanti (acari, graminacee, *Alternaria*, epiteli), affetto da dermatite atopica, orticaria alimentare ed asma persistente moderata in terapia con beta 2 agonista *long-acting* e cortisonico inalatorio.

Dai 4 anni di vita si documenta un prick test positivo per cacao (cacao 4 mm; istamina 4 mm); il CAP-RAST eseguito nel 2004 evidenzia un dosaggio di IgE specifiche pari a 0.64 kUA/L (IgE totali: 1480 kUA/L).

Nel dicembre 2004 viene eseguito un carico in singolo cieco con 10 grammi di cacao puro mescolato in latte di soia (tollerato dal paziente) somministrato in dosi crescenti in un lasso di tempo di 2 ore. Il carico è ben tollerato ma, dopo 30 minuti dal termine, compare orticaria lieve al tronco che si risolve rapidamente dopo somministrazione di antistaminico per os.

Caso n. 2

P.S., femmina, 11 anni, allergica alimentare, affetta da orticaria in seguito ad assunzione e/o contatto diretto ed indiret-

to di frutta secca ed asma episodico non frequente, in corso di infezioni a carico delle vie aeree.

Nei primi 2 anni viene riferita saltuaria ingestione di cacao, apparentemente ben tollerato; dai 3 anni la bambina presenta orticaria immediata dopo contatto o ingestione di minime quantità di cacao. A 9 anni il test cutaneo per cacao documenta una positività di 4 mm (istamina: 7mm), le IgE specifiche sono 60 kUA/L (IgE totali 2543 kUA/L).

Data l'evidenza della storia clinica e l'alto valore di IgE specifiche, non si ritiene opportuno eseguire un test di scatenamento con il cacao.

Caso n. 3

L.M., 20 anni, seguito dai 5 anni di età per allergie alimentari multiple (latte vaccino, uovo, pesce, frutta secca) grave dermatite atopica ed asma persistente moderato (prick test positivi per acari, graminacee, muffe).

All'età di 5 anni, in seguito all'ingestione di un pezzetto di cioccolato fondente, com-

parsa immediata di tosse secca e peggioramento della dermatite atopica. Il ragazzo evita l'alimento fino all'età di 16 anni, quando, su sua esplicita richiesta, viene eseguito un carico alimentare in singolo cieco con 10 grammi di cacao puro sciolto in acqua. Dopo 30 minuti dal termine del carico comparsa di arrossamento al volto, orticaria diffusa e tosse stizzosa. Il prick test con estratto dà esito negativo mentre il prick-prick con cacao in polvere risulta positivo (6 mm) (istamina 8 mm); il CAP-RAST documenta IgE specifiche alla concentrazione di 0,56 kUA/L (IgE totali 1530 kUA/L).

Questi 3 casi clinici sono a nostro avviso emblematici di una allergia rara ma potenzialmente pericolosa. Le segnalazioni di reazioni avverse cutanee dopo ingestione di cacao sono relativamente frequenti nella nostra pratica, ma nella stragrande maggioranza dei casi, come ha ben sottolineato il Dr. Falagiani, vanno attribuite al potere istamino-liberatore di tale alimento o al suo contenuto in nickel. Tuttavia non va trascurata anche la possibilità di reazioni IgE mediate, soprattutto in pazienti con allergia alimentare grave, in particolare alla frutta secca (i nostri 3 casi erano intensamente sensibilizzati per frutta secca).

Le reazioni presentate nei nostri pazienti non sono attribuibili alla frutta secca (che comunque non va trascurata) o alle proteine del latte vaccino presenti spesso nel cioccolato (il carico alimentare è stato eseguito con cacao puro) ma è correlato alle caratteristiche stesse del cacao, che è un seme.

Nei nostri 3 casi abbiamo verificato una buona correlazione del test cutaneo (ricordiamoci di eseguire anche il prick-prick!) e del RAST, che quindi consigliamo di inserire nel pannello degli allergeni da testare, almeno nei casi di grave allergia alimentare.

Figura 1: Semi di cacao





CALENDARIO DEI CONGRESSI

* 24° Congresso Nazionale SOCIETÀ ITALIANA DI ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA CLINICA

4 - 7 maggio 2005

Roma - Italia

Segreteria: JGC Congressi e Comunicazione S.r.l., via G. Quagliariello, 35e, 80131 Napoli. Tel. 081 2296881. Fax 081 3722158. E-mail: jgcon@tin.it

* II Corso di aggiornamento teorico-pratico in ALLERGOLOGIA CLINICA

20 - 21 maggio 2005

Lecce - Italia

Segreteria: Brumarton Enterprise SRL, via Umbria 1, 74100 Taranto. Tel 099 7354333. Fax 099 7363399. E-mail: congressi@brumarton.it

* LE PATOLOGIE DELLE ALTE VIE AEREE Corso teorico-pratico

25 - 26 maggio 2005

Siena - Italia

Segreteria: Policlinico Le Scotte, Istituto di Discipline ORL, viale M. Bracci, 53100 Siena.

DERMATOLOGIA PER IL PEDIATRA

27 - 28 maggio 2005

Riccione (Rimini) - Italia

Segreteria: iDea Congress Srl, via della Farnesina 224, 00194 Roma. Tel. 06 36381573. Fax 06 36307682. E-mail: info@ideacpa.com www.ideacpa.com

EUROPE 2005 RESPIRATORY DRUG DELIVERY

26 - 27 maggio 2005

Parigi - Francia

Segreteria: Claire Jahan, Valois, 50 Avenue de l'Europe, 78160 Marly Le Roi, Francia. Tel. 0033 (0) 139172015. Fax 0033 (0) 139581298. E-mail: rddeurope@rddonline.com www.valoispharma.com

* III GIORNATE TIRRENICHE DI ALLERGOLOGIA

26 - 28 maggio 2005

Oasi di Kufra - Sabaudia (Latina) - Italia

Segreteria: iDea Congress Srl, via della Farnesina 224, 00194 Roma. Tel. 06 36381573. Fax 06 36307682. E-mail: info@ideacpa.com www.ideacpa.com

* 9° Congresso Nazionale SOCIETÀ ITALIANA PER LE MALATTIE RESPIRATORIE INFANTILI

31 maggio - 1 giugno 2005

Chieti - Italia

Segreteria: AISC & MGR - AIM Group, viale Mazzini 70, 50132 Firenze. Tel 055 2480202. Fax 055 2480246. E-mail: simri05@aimgroup.it

* Corso di perfezionamento in IMMUNO-ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

7 - 10 giugno 2005

Perugia - Italia

Segreteria: L. Caroselli, Sezione di Terapia e Immuno-Allergologia Pediatrica, Dipar-

timento di Scienze Ginecologiche, Ostetriche e Pediatriche, Policlinico Monteluca, 06122 Perugia. Tel. 075 5783621. Fax 075 5733802.

E-mail: marcucci@unipg.it

* 4th National Conference SIICA SOCIETÀ ITALIANA DI IMMUNOLOGIA, IMMUNOLOGIA CLINICA E ALLERGOLOGIA

8 - 11 giugno 2005

Brescia - Italia

Segreteria: Everywhere, corso Porta Nuova 2, 37122 Verona. Tel 045 8004114, Fax 045 597347.

E-mail: sabrina@everywheretravel.it

* INTEGRATED CARE: Allergologia, pneumologia e chirurgia toracica nella gestione del paziente respiratorio

12 - 14 giugno 2005

Mantova - Italia

Segreteria: Update International Congress, via dei Contarini 7, 20133 Milano. Tel. 02 70125490. Fa 02 700503943.

E-mail: segreteria@updateintcong.it www.upcongr.it

GIORNATE PEDIATRICHE MERIDIONALI 2005

15 - 17 giugno 2005

Simeri (Catanzaro) - Italia

Segreteria: iDea Congress Srl, via della Farnesina 224, 00194 Roma. Tel. 06 36381573. Fax 06 36307682.

E-mail: info@ideacpa.com www.ideacpa.com



XVIII IFOS WORLD CONGRESS

25 - 30 giugno 2005
 Roma - Italia
Segreteria: Triumph Congressi, via Lucilio 60, 00136 Roma. Tel. 06 355301. Fax 06 35530235.
 E-mail: ifos2005@gruppo triumph.it
 www.ifosrome2005.com

APPROCCIO CLINICO E GESTIONE DEL BAMBINO CON PATOLOGIA IMMUNOLOGICA

26 - 27 giugno 2005
 Capo Rizzuto (Crotone) - Italia
Segreteria: iDea Congress Srl, via della Farnesina 224, 00194 Roma. Tel. 06 36381573. Fax 06 36307682.
 E-mail: info@ideacpa.com
 www.ideacpa.com

WORLD ALLERGY CONGRESS

26 giugno - 1 luglio 2005
 Monaco - Germania
Segreteria: Congrex Sweden AB, Karlavägen 108. P.O.Box 5619. SE- 114 86 Stoccolma, Svezia. Tel. 0046(0)8 4596600. Fax 0046 (0)86619125.
 E-mail: wac2005@congrex.se
 www.congrex.com/wac2005

*** Annual Congress 2005 EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY**

17 - 21 settembre 2005
 Copenhagen - Danimarca
Segreteria: ERS Headquarters, 4, ave Ste-Luce, 1003 Losanna, Svizzera. Tel. 0041 21 2130101. Fax 0041 21 2130100.
 E-mail: info@ersnet.org
 www.ersnet.org

*** REGULATORY CONTROL AND STANDARDIZATION OF ALLERGENIC EXTRACT**

29 settembre - 1 ottobre 2005
 Bad Homburg (25 Km da Francoforte) - Ger-

mania
Segreteria: Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str 51-59, D 63225 Langen, Germany. Tel 0049 6103 772401. Fax 0049 6103 771258.
 E-mail: gutre@pei.de

NEW TRENDS & RECENT APPLICATIONS IN ALLERGY, IMMUNOLOGY & INFECTIOUS DISEASES

6 - 8 ottobre 2005
 Giardini Naxos (Messina) - Italia
Segreteria: MEC Meeting Events Congress, viale Gorizia 51, 95129 Catania. Tel/Fax 095 533366. E-mail: info@meccongress.it

*** 2nd FRANCIACORTA ALLERGY SYMPOSIUM - AAITO**

8 ottobre 2005
 Colombaro di Corte Franca - Brescia
Segreteria: Update International Congress, via dei Contarini 7, 20133 Milano. Tel. 02 70125490. Fa 02 700503943.
 E-mail: segreteria@updateintcong.it
 www.upcongr.it

*** 106° Congresso Nazionale SOCIETA' ITALIANA DI MEDICINA INTERNA**

18 - 21 ottobre 2005
 Roma - Italia
Segreteria: AISC & MGR - AIM Group, via A. Ristori 38, 00197 Roma, Tel. 06 809681. Fax 06 8088491.
 E-mail: info.rm@aimgroup.it
 www.aimgroup.it

*** III EUROPEAN ASTHMA CONGRESS**

20 - 23 ottobre 2005
 Atene - Grecia
Segreteria: III European Asthma Congress, Professor Tatyana Slavyanskaya, 4 Ostrovityanova Street, 117513 Mosca, Russia. Tel (7-095) 735 1414. Fax (7-095)

735.1441.
 E-mail: acicis@serviceline.ru
 www.immunopathology.org

AMERICAN COLLEGE OF ALLERGY, ASTHMA AND IMMUNOLOGY (ACAAI)

4 - 9 novembre 2005
 Anaheim, California - USA
 www.acaai.org

*** HIGHLIGHTS SU RINITI, ASMA E BPCO**

11 - 12 novembre 2005
 Vietri sul Mare (Salerno) - Italia
Segreteria: iDea Congress Srl, via della Farnesina 224, 00194 Roma. Tel. 06 36381573. Fax 06 36307682.
 E-mail: info@ideacpa.com
 www.ideacpa.com

AMERICAN ACADEMY OF ALLERGY, ASTHMA & IMMUNOLOGY (AAAAI) 62nd Annual Meeting

3 - 7 marzo 2006
 Miami Beach, Florida - USA
 www.aaaai.org

*** XXV CONGRESS OF THE EUROPEAN ACADEMY OF ALLERGOLOGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY**

10 - 14 giugno 2006
 Vienna - Austria
Segreteria: prof. Rudolf Valenta, Medical University Vienna, Department of Pathophysiology Waehringer Guertel 18-20. A 1090 Vienna (Austria). Tel 0043 1 404005113. Fax 0043 1 404005130.
 E-mail: Rudolf.valenta@medunwien.ac.at

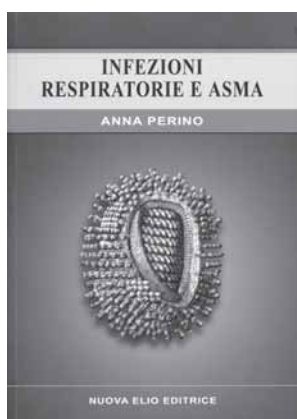
* inserimenti nuovi



INFEZIONI RESPIRATORIE E ASMA

ANNA PERINO

Nuova Elio Editrice, Torino
2004, p. 238, € 20,00



Una rivisitazione dei rapporti fisiopatologici tra asma ed infezione è il tema nel quale si inserisce la monografia della Dr.ssa Perino. Innanzitutto i rapporti tra infezioni virali ed asma sono rielaborati in base alle nuove conoscenze anatomo-fisiopatologiche del polmone nell'asma e nelle fasi che la precedono nonché a seguito di una infezione virale e considerando l'impatto sulle modificazioni indotte dai virus sul sistema immunitario.

La rassegna annovera innanzi tutto i rapporti tra virus respiratori ed asma, considerando che da tempo le infezioni virali respiratorie sono responsabili delle esacerbazioni dell'asma ma rimane da chiarire esattamente il loro ruolo nel determinarsi della malattia. Sul banco degli accusati siedono i rinovirus, il virus respiratorio sinciziale e i virus influenzali. Addentrandosi nella problematica l'attenzione è più incentrata sul "come" il virus può agire nell'asma e la discussione si sposta sui meccanismi nervosi, sulla infiammazione legata ai virus, sui meccanismi di induzione citochinica indotta da rinovirus per esaminare poi in dettaglio l'eventuale ruolo sostenuto dai virus nella patogenesi dell'asma.

La trattazione viene poi a considerare l'altra faccia della luna cioè le infezioni in generale e più in particolare quelle batteriche e le correlazioni con le forme atopiche. Il capitolo infezioni-asma presenta problemi a livello fetale, aspetto citochinico in gravidanza: recentemente si è fatta strada l'ipotesi ambientale, l'*Hygiene Hypothesis*, che ha aperto nuovi orizzonti nel campo dell'allergia.

Il capitolo batteri e asma riprende ed amplia la tematica del ruolo causale sostenuto da alcuni batteri nella eziopatogenesi delle forme atopiche e il relativo meccanismo di azione.

Il capitolo finale "prospettive terapeutiche" è proiettato nel futuro e passa in rassegna le più comuni terapie antiasma (aminofillinici, anti-cis-leucotrieni) fino a quelle antivirali specifiche (anticorpi monoclonali, inibitori della neuraminidasi). Le citochine che svolgono variegati effetti immunologici possono offrire un interessante bersaglio terapeutico con la messa a punto di inibitori specifici. Vi è poi la parte conclusiva cioè quella della immunoterapia specifica che sta progressivamente allargando il suo raggio di azione.

Un esauriente glossario conclude la trattazione.

Il volume della Perino riesce sapientemente a mettere a disposizione del pubblico complesse tematiche in maniera aggiornata ed essenziale.

Le indicazioni si dipanano a raggiera, studenti, specializzandi, pneumologi, allergologi, otorinolaringoiatri e per tutti i curiosi di questa avventura immunologica.

G.V.

DRG: VALUTAZIONE E FINANZIAMENTO DEGLI OSPEDALI

Esperienze internazionali e
politiche delle regioni in Italia

A cura di MARINO NONIS e
A. MARIO LERARIO
Presentazione di Francesco TARONI

Il Pensiero Scientifico Editore, Roma
2003, p. XV-208, € 25,00



L'adozione del DRG (*Diagnosis Related Groups*) ha introdotto un cambiamento radicale nella gestione e verifica della attività ospedaliera.

Il DRG costituisce il primo tentativo organico di misurazione del prodotto ospedaliero. Esso fornisce una tecnica per ripartire tra gli ospedali l'ammontare complessivo delle risorse destinate all'assistenza ospedaliera in base al volume e alla attività di ciascuno e in ragione dei costi di una produzione tecnicamente efficiente.

Nel volume di Nonis e Lerario il quadro internazionale dei sistemi di misurazione del "prodotto ospedaliero", con particolare riferimento al DRG, è al centro della prima parte della trattazione. Quest'ultima inizia con la descrizione della esperienza statunitense che, nel 1983 nell'ambito di Medicare ha sperimentato l'introduzione dei DRG. Il testo analizza l'attuale evoluzione di Medicare e il significato del DRG nell'ambito più ampio e complesso del sistema sanitario americano.

Una parte successiva raccoglie e valuta



le esperienze dei principali Paesi dell'Unione Europea. Sono considerati i servizi sanitari della Germania, Francia, Paesi Scandinavi, Inghilterra, Olanda, Spagna.

Diversi sono i sistemi sanitari, gli esecutori istituzionali e le modalità adottate, ma risulta evidente la diffusione del DRG o di criteri analoghi per il controllo della spesa e il monitoraggio della attività sanitaria.

L'Italia presenta la panoramica del DRG nelle varie regioni (Emilia-Romagna, Friuli Venezia Giulia, Lazio, Puglia). Un particolare accento è posto sulla situazione della Lombardia, delineando il lungo percorso intrapreso dalla Sanità Lombarda fino dal 1976. I prodromi si sono resi evidenti fin dalla creazione della scheda di dimissione ospedaliera, indicata con l'acronimo SDO. Tale scheda nosologica per molti anni è stata uno strumento privilegiato per la regione Lombardia ed ha fornito agli organi competenti una opportunità quasi unica per valutare diverse caratteristiche del Servizio Sanitario Regionale, dagli aspetti più tipicamente epidemiologici di tipo generale, all'identificazione di specifiche patologie ed altri.

Negli anni '90 avviene l'introduzione del DRG. Nel corso di questo ultimo decennio si consegue un affinamento delle metodologie. Pur non essendo il DRG esente da critiche non sembra che in Lombardia esista una tendenza ad introdurre varianti significative al DRG.

Il volume è completato dal quadro di informazioni disponibili dopo l'introduzione del DRG in Italia.

L'ampia panoramica tracciata offre quindi un bilancio del DRG a livello nazionale e internazionale ed un utile strumento di lavoro per chi ha incarichi e potere decisionale e per i dirigenti sanitari.

G.V.

20 ANNI DI AIDS IN SARDEGNA

(14 aprile 1985 – 14 aprile 2005)

IL RUOLO DELLA PREVENZIONE!

GIOVANNI PIU



Questo libro di Giovanni Piu è l'ultimo di una serie che egli stesso ha definito volumetti di "Cultura Spicciola a Volo d'Aereo", perché si leggono in circa 36 minuti, il tempo che impiega il volo Cagliari-Roma. Lo scopo di questa serie è di informare su vari argomenti di medicina i malati, i loro parenti ed in generale il grande pubblico. Pertanto la veste tipografica è molto invitante. Formato *pocket*, caratteri grossi adatti a chi ha problemi di vista, molte fotografie e disegni, linguaggio comprensibile a tutti, e quando i termini medici sono indispensabili essi vengono opportunamente spiegati.

Questo libro è dedicato all'AIDS, definito dall'autore nell'introduzione un "Evento mondiale straziante e devastante". Dopo una introduzione sulla storia della scoperta del virus, l'autore ripercorre la storia dell'AIDS, acronimo introdotto nel settembre 1982 per indicare la complessa sindrome caratterizzata da immunodeficienza che aveva colpito negli anni precedenti persone che avevano frequentato paesi africani, omosessuali e tossicodipendenti. Si descrivono quindi, in modo molto semplice e divulgativo, le caratteristiche del virus HIV, isolato nel 1983 da Luc Montagnier, l'epidemiologia della malattia nel mondo, le vie di trasmissione (sangue ed emoderivati, trasmissione materno-fetale,

puntura accidentale con oggetti contaminati, modalità rare od ipotetiche). Per quanto riguarda l'epidemiologia in Sardegna, si osserva un costante aumento dei casi dal 1986 con un picco nel 1995 (180 casi segnalati) ed una costante discesa negli anni successivi, con un azzeramento delle segnalazioni nel 2004. Si descrivono quindi i quadri clinici, suddivisi nei 5 stadi: infezione acuta, stadio asintomatico, stadio sintomatico precoce, stadio sintomatico tardivo, malattia avanzata. Infine le tecniche diagnostiche, la terapia, e la prevenzione non solo ambientale (es. disinfezione) ma anche farmacologica (es. Nevirapina).

Il libro di Giovanni Piu dedica poi molto spazio all'attività dell'ASPA, Associazione Sarda Prevenzione AIDS, che è stata costituita nell'aprile 1991 da un gruppo di medici e biologi cagliaritari da anni in prima linea nella lotta contro l'AIDS, e che è stata motore di numerosissime iniziative tra cui spettacoli, incontri con gli studiosi e con i politici. L'ASPA ha voluto anche avvicinarsi ai bambini, per sensibilizzarli alle problematiche della prevenzione contro la malattia. Per questo motivo è stato adottato come mascotte un simpatico clown, di nome Aspino, sempre presente nelle manifestazioni della associazione. Il libro termina con una serie di disegni a fumetti che aiutano anche i bambini a comprendere cos'è l'AIDS e come si previene.

Ho detto all'inizio che questi volumetti di Giovanni Piu sono destinati ai pazienti ed al grande pubblico. Devo aggiungere che la loro lettura è molto piacevole anche per il Medico. Io stesso, che sono un "addetto ai lavori", ho trovato in questo libro molte cose che non conoscevo o non ricordavo. Ad esempio che il primo caso descritto di un paziente con i sintomi tipici che oggi sappiamo essere dell'AIDS risale addirittura al 1969, e che la diagnosi di certezza fu fatta molti anni dopo, nel 1985, sul siero del paziente conservato congelato. E che la scoperta del virus risale addirittura al 1898, ad opera del famoso batteriologo Löffler che identificò come responsabile dell'afta epizootica un agente infettivo appartenente a quelli che allora chiamavano "virus filtrabili", perché attraversavano i filtri utilizzati per sterilizzare le soluzioni dai batteri.

P.F.



GIURO DI ESERCITARE LA MEDICINA IN LIBERTÀ E INDIPENDENZA Medici e industria

MARCO BOBBIO

Collana: Gli struzzi

Giulio Einaudi Editore S.p.A., Torino
2004, p.VII-289, € 15,00



Questo libro di Marco Bobbio non è in realtà un libro di medicina bensì un libro, o meglio un *pamphlet* ("breve scritto di carattere polemico", Dizionario Palazzi 1985), su vari problemi di etica medica. L'autore, cardiologo all'ospedale Molinette di Torino, è stato membro della CUF (Commissione Unica del Farmaco) ed è responsabile della Commissione etica dell'Associazione nazionale medici cardiologi ospedalieri. In sostanza in questo libro vengono analizzati tutti quei fattori che possono impedire al medico italiano di realizzare il giuramento indicato nel titolo: "Giuro di esercitare la medicina in libertà e indipendenza". Ad esempio vengono analizzati i rapporti tra medici ed informatori, ove spesso il gadget e la cena nel noto ristorante assumono un ruolo dominante, al posto della vera e propria informazione scientifica. Una indagine eseguita sul pensiero dei medici riguardo alla importanza della indipendenza della informazione medica, eseguita parallelamente da *Tempo Medico* in Italia

e dal *British Medical Journal* in Gran Bretagna, ha rivelato atteggiamenti radicalmente diversi. I medici italiani ritengono normale, ad esempio ricevere dall'industria farmaceutica sponsorizzazioni per i convegni, mentre i loro colleghi britannici si pronunciano a favore di una maggiore separazione e trasparenza tra industria e medici.

L'autore affronta poi l'influenza che l'industria spesso esercita sulle ricerche e sulle pubblicazioni dei risultati. Si cita il caso di un'industria che è riuscita a ostacolare per alcuni anni la pubblicazione di uno studio che dimostrava la equivalenza tra il suo farmaco e due generici, meno costosi. Alla fine è stata condannata a rimborsare i pazienti per le maggiori spese sostenute. Abbastanza divertente è un episodio verificatosi a Framingham, cittadina vicino a Boston, famosa perché dal 1946 a tutt'oggi vi è in corso uno studio epidemiologico, coinvolgente in origine 5000 cittadini ed oggi i loro figli, sui fattori che aumentano il rischio di infarto cardiaco. Negli anni '70 Carl Seltzer, analizzando i dati epidemiologici, osservò che coloro che consumavano abitualmente modeste quantità di alcolici avevano un rischio di malattia coronarica minore degli astemi. Scrisse su ciò un articolo e lo inviò in visione al NHLI (National Heart and Lung Institute), che era l'ente che aveva organizzato e finanziato la ricerca. La risposta fu che l'articolo non era pubblicabile perché socialmente inaccettabile, in quanto avrebbe incoraggiato l'uso dell'alcool. Negli anni successivi altri ricercatori, su casistiche indipendenti, confermarono le osservazioni di Seltzer, che vennero pubblicate solo dieci anni dopo ma senza la sua firma.

Marco Bobbio analizza poi le connessioni tra società scientifiche e università da un lato e industrie farmaceutiche dall'altro, connessioni ritenute troppo strette e fonte di conflitti di interessi (definite "abbraccio tra porcospini"). Il problema del conflitto di interessi viene analizzato anche con riferimento all'Educazione Continua in Medicina, dal momento che gli "eventi formativi" hanno quasi sempre una sponsorizzazione industriale. L'autore af-

fronta anche l'argomento delle linee guida, la cui produzione è divenuta da alcuni anni la principale attività di società scientifiche, gruppi di esperti e aziende sanitarie al punto da giustificare la nascita del neologismo "guidelinemania". Nella sola Gran Bretagna, tra linee guida e protocolli, negli ultimi anni ne sono stati pubblicati 2000.

Naturalmente all'autore non potevano sfuggire i congressi medici, che indubbiamente spesso difficilmente riescono a sfuggire all'accusa di essere in realtà una forma di "turismo congressuale". L'autore snocciola, senza pietà, un elenco di città sedi di congressi che si commenta da solo: Rio de Janeiro, San Pietroburgo, Cape Town, Petra, Malta, Cipro, Hammamet, Rodi, Tunisi, Sharm el Sheik, eccetera. Una domanda è stata respinta dal ministero, quella di un evento che avrebbe dovuto tenersi su una nave da crociera. La scelta del proponente era giustificata dal fatto che "durante la navigazione verrebbe garantita la massima presenza dei partecipanti", intendendo probabilmente che non potendo essi abbandonare la nave sarebbero stati costretti a seguire i lavori congressuali!

Nelle conclusioni, l'autore analizza quali sono i rimedi per rendere meno traumatico questo "abbraccio tra porcospini", cioè tra mondo medico e industrie. Molto importanti sono i codici di autoregolamentazione delle associazioni delle industrie farmaceutiche. Si raccomanda inoltre una maggiore trasparenza e la creazione di una ricerca indipendente. Le quattro regole che l'autore raccomanda sono: 1) l'aggiornamento deve essere indipendente; 2) le regole devono essere condivise; 3) le irregolarità devono essere sanzionate; 4) i conflitti di interessi vanno evitati o per lo meno segnalati.

Pur appartenendo ad una parte che spesso Marco Bobbio mette sotto accusa, cioè l'industria farmaceutica, sono d'accordo su una buona parte delle sue analisi e denunce. Non posso invece essere d'accordo sulla impostazione generale che permea tutto il libro: quello della unilateralità delle colpe. I peccati si fanno sempre in due!

P.F.



Allergia al caffè

Caro Falagiani, sarei grato di una tua opinione circa il caso di allergia al caffè che ti sottopongo.

Paziente femmina di anni 33 che da vari anni soffre di rinite primaverile tipica da aprile a giugno, non fumatrice, gatto nelle vicinanze di casa (abita in città). Trattata con auto medicazione, negli anni i sintomi sono aumentati di intensità e sono comparse saltuarie crisi dispnoiche con fischi al respiro ben rispondenti a farmaci broncodilatatori.

Contestualmente all'asma sono comparse reazioni orali al contatto con uva, dolori addominali intensi, vere e proprie coliche intestinali, con asparagi e pomodoro crudo.

Ma il dato di più difficile interpretazione è la comparsa di orticaria, dolori addominali, ipotensione e dispnea se assume caffè come bevanda.

Viene evidenziata anche la buona tolleranza alla caffeina in quanto assume normalmente bibite con caffeina senza alcun disturbo, tranne tachicardia se ne abusa.

I test cutanei eseguiti fino ad oggi evidenziano una netta risposta al prick test con inalabili: Betullacee+++, gatto++, graminacee++, *Cynodon*++, estratto di caffè crudo+++, farina di mais++ (secondo i criteri di lettura standardizzati contro istamina e controllo negativo).

Il problema interpretativo è riferito soprattutto alla sensibilizzazione al caffè: non ha mai lavorato né maneggiato caffè, svolge tutt'altra professione, e soprattutto perché reazioni anafilattiche con il caffè come bevanda, solitamente l'allergia non è dovuta al caffè crudo?

Nei casi di intolleranza al caffè che ho avuto modo di esaminare ho sempre verificato un ruolo della caffeina con sintomi ben diversi da quelli anafilattici.

Grato per il tuo interessamento

Cari saluti

(Dr. Maurizio Galimberti - Novara)

Capisco il tuo stupore. Sia la caffeina che il caffè tostato, e conseguentemente la

bevanda che se ne ricava, sono considerati essere non allergenici. Ma andiamo ad analizzare nella letteratura se ciò è proprio vero. È noto che il caffè crudo (in inglese *green coffee*) è un allergene sensibilizzante di grande importanza, soprattutto in ambito occupazionale. Il gruppo della Dr.ssa Larese, dell'Istituto di Medicina del Lavoro dell'Università di Trieste, ha condotto uno studio sui 112 lavoratori di una moderna fabbrica di produzione del caffè, osservando sensibilizzazione al caffè crudo nel 25,8% dei lavoratori ad esso esposti, mentre tra i lavoratori esposti solo al caffè tostato e tra gli impiegati tale sensibilizzazione era presente solo nel 4,5 e 2,7% rispettivamente (Larese et al. *Am J Ind Med* 1998;34:623-627). La allergenicità del caffè crudo, e non di quello tostato, è un dato consolidato in letteratura da più di un quarto di secolo, basato soprattutto sugli studi del gruppo di New Orleans di Lehrer e Salvaggio (*Clin Allergy* 1978;8:217-226), che sono considerati nel settore "opinion leader". Ma se andiamo a leggere con attenzione quello studio scopriamo che esso è in realtà uno studio sperimentale sui topi, e che dimostra che il caffè tostato non è in grado di indurre una risposta reaginica (misurata con la tecnica della PCA, anafilassi cutanea passiva) mentre il caffè crudo lo è. Questo studio inoltre conferma la falsità di due teorie che erano circolate con insistenza negli ambienti della allergologia professionale: una che l'allergene del caffè fosse identificabile nell'acido clorogenico, l'altra che l'allergenicità del caffè provenisse dai sacchi in cui esso veniva trasportato, i quali erano contaminati da allergeni di semi di ricino che avevano trasportato precedentemente. La non-allergenicità del caffè tostato (e caffè bevanda) era stata in realtà dimostrata molto prima da Layton e collaboratori ad Albany, in California: essi avevano dimostrato ciò con la tecnica del trasporto passivo uomo-scimmia utilizzando dei sieri di pazienti francesi allergici al caffè crudo, forniti da Raphael Panzani (Layton LL, et al. *Int Arch Allergy* 1965;28:116-127; Layton LL et al. *J Allergy* 1965;36:84-91). In realtà nessuno di questi due gruppi ha dimostrato che il caffè tostato non può essere allergenico. Infatti il gruppo Lehrer-Salvaggio ha fatto solo studi nei topi, che, soprattutto in campo allergologico, hanno valore solo vagamente orientativo, ed il

gruppo Layton-Panzani ha dichiaratamente utilizzato sieri di allergici al caffè crudo, limitando quindi a questo il valore dello studio.

Osservazioni successive hanno dimostrato che anche il caffè tostato può essere allergenico. In uno studio su 45 lavoratori del caffè, la positività cutanea all'estratto di caffè tostato si è verificata in una percentuale non trascurabile di soggetti (8,9%), seppure inferiore a quella del caffè crudo (12%) (Zuskin E et al. *Thorax* 1981;36:9-13). Più convincente è lo studio del gruppo canadese di Jean-Luc Malo, cui ha partecipato anche Sam Lehrer, che ha studiato il caso di un lavoratore del caffè sensibilizzato a diversi allergeni inalanti comuni (pollini, acari e forfore) e nell'ambiente lavorativo sia al caffè crudo che tostato (Lemiere C et al. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:464-466). La sensibilizzazione al caffè sia crudo che cotto è stata dimostrata con i test cutanei, di provocazione bronchiale, e con la tecnica "western blot". Gli autori concludono che il caffè tostato ed il caffè crudo contengono gli stessi allergeni, anche se il primo ne contiene in quantità minore.

Il gruppo francese di Moneret-Vautrin, noto per i suoi studi sull'allergia alimentare, ha descritto un caso di ripetuti episodi anafilattici dopo assunzione di caffè (*Rev Med Interne* 1993;14:107-111).

In conclusione, anche il caffè bevanda può essere un potenziale allergene, anche se evidentemente molto meno importante di quanto non lo sia il caffè crudo, ovvero "verde" come lo chiamano gli anglosassoni. Considerando la paucità delle segnalazioni in merito nella letteratura di settore, ritengo tuttavia che il caso clinico da te riportato possa essere oggetto di un "case report".

Per quanto riguarda la caffeina, tu giustamente hai escluso un suo coinvolgimento avendo osservato che la paziente può bere senza problemi bibite contenenti caffeina (suppongo cola). Tuttavia la ipersensibilità a questa sostanza non può essere esclusa. Infatti è riportato un caso di orticaria insorta alcuni minuti dopo l'assunzione di caffè, con prick test debolmente positivo (5x3 mm) e test di provocazione orale in cieco singolo, usando lattosio come placebo, positivo anche se solo alla dose massima di 80 mg di caffeina anidra, mentre il contenuto di caffeina di una tazza di



caffè è 47-134 mg, quello di una tazza di the 40-65 mg e quello di un bicchiere di cola circa 50 mg (*Caballero T et al. J Invest Allergol Clin Immunol 1993;3:160-162*). Per quanto riguarda i rapporti tra assunzione di caffeina e prevalenza di asma, vi è addirittura un rapporto inverso, nel senso che l'assunzione di caffè ha un effetto protettivo tanto più marcato quanto maggiore è il numero di tazzine assunte quotidianamente. Ciò è risultato dalla *Italian National Health Survey* condotta su ben 72.284 individui adulti (*Pagano R et al. Chest 1988;94:386-389*). La spiegazione risiede probabilmente nel noto effetto farmacologico della caffeina in senso antiistaminico e broncodilatatore. Resta tuttavia difficile comprendere l'effetto preventivo. Una spiegazione alternativa fornita dagli autori è che i soggetti che sono sotto trattamento farmacologico per l'asma tendano a ridurre l'assunzione di caffè in conseguenza degli effetti collaterali che sono condivisi tra simpatico-mimetici, teofillina e caffeina.

ITS e polisensibilizzazione

Ho in cura un ragazzo di 12 anni affetto da rinite ed asma bronchiale allergico da polisensibilizzazione agli acari maggiori, alla *Parietaria* ed all'ulivo (dimenticavo di dirLe che vivo ed opero in Sicilia), con prick test intensamente positivo per tutti e tre gli allergeni summenzionati. Per tale motivo ho richiesto un trattamento con ITS per acari e una miscela al 50% per *Parietaria* ed ulivo. In Sicilia l'ITS è rimborsabile, ma la mia ASL non ha voluto rimborsare questa terapia dicendo che non si possono fare terapie con miscele di allergeni, in quanto non efficaci.
(Dr. A.R.)

Nel Suo quesito ci sono due aspetti, uno allergologico ed uno di politica sanitaria. Primo aspetto. E' giusto mescolare due allergeni non correlati (*Parietaria* e olivo) nello stesso vaccino? Come sappiamo un

tempo si mescolavano 10-20 o anche più allergeni diversi nello stesso vaccino (mi riferisco ai vaccini iniettivi). Poi, giustamente, è sorto un movimento di critica contro l'utilizzo di questi vaccini ribattezzati "minestroni", e se ne è raccomandato l'abbandono. Come spesso accade, da un estremo si è poi passati a quello opposto, e molti *opinion leader* hanno cominciato a predicare a favore dei vaccini mono-allergene. La mia opinione in merito è la seguente. Non vi è dubbio che nell'ambito della stessa famiglia tassonomica è lecito unire allergeni diversi: ad esempio i pollini di diverse graminacee. Anche la betulla (*Betula pendula*), il nocciolo (*Corylus avellana*) e l'ontano (*Alnus incana*) appartengono alla stessa famiglia delle *Betulaceae*, fioriscono nello stesso periodo (gennaio-marzo), quindi sono miscelabili. Anche l'*Artemisia* e l'Ambrosia appartengono alla stessa famiglia delle *Compositae* e fioriscono nello stesso periodo. Oltre all'affinità tassonomica, è infatti molto importante il periodo di fioritura, che condiziona la gestione della fase iniziale pre-stagionale dell'immunoterapia. Quindi le graminacee e l'olivo si possono unire senza problemi. Graminacee e *Parietaria* hanno periodi di fioritura abbastanza sovrapposti nel Nord Italia (quello della *Parietaria* è un pò più lungo), mentre al Sud la *Parietaria* è un allergene quasi perenne.

Ciò premesso, è corretto unire nello stesso vaccino *Parietaria* ed olivo per un paziente che vive in Sicilia? A rigore dovrei dire di no, proprio perché l'olivo è primaverile e la *Parietaria* perenne. Tuttavia, se l'allergologo ritiene di poter impostare per quel dato paziente una terapia di mantenimento dopo la fase iniziale, come la *Parietaria* al Sud richiede, ritengo che anche l'allergia all'olivo possa giovare. L'allergene *Dermatophagoides* viene giustamente inserito in un vaccino separato. L'impostazione di questo piano vaccinale è quindi corretta.

Non così la pensa la Sua ASL, che Le nega il rimborso per presunta inefficacia. Certamente ha l'autorità per farlo, dal momento che i criteri per il rimborso sono ad insindacabile giudizio del "medico esperto" della ASL stessa. Non condivido questa posizione così rigida della ASL. Senza arrivare agli eccessi degli Stati Uniti, ove gli allergologi fanno vaccini con 7-8 allergeni diversi, si tenga presente che le moderne linee

guida indicano che il numero massimo di allergeni non correlati inseribili nello stesso vaccino è 3. Quest'ultimo criterio viene applicato in Francia, dove tutti i vaccini vengono rimborsati dal sistema sanitario nazionale.

In conclusione Lei ha davanti a sé due alternative. La prima è di eliminare l'olivo dal vaccino della *Parietaria*, in considerazione del fatto che il periodo di impollinazione è abbastanza ristretto, e quindi la patologia probabilmente controllabile con un contenuto trattamento farmacologico. La seconda è di far leggere al "medico esperto" della ASL la presente risposta al Suo quesito, nella speranza di riuscire a fargli cambiare idea.

Nichel o lattice?

Caro Falagiani, come è noto a tutti noi allergologi il lattice rappresenta certamente un problema emergente. Non dimentichiamoci però del "vecchio" nichel, che da quando è stato introdotto l'euro rappresenta un possibile problema per alcune categorie professionali, in particolare gli addetti al commercio.

Attenzione però a non trascurare l'uno per occuparsi dell'altro allergene.

Ho scoperto per caso una tabaccaia che indossava guanti in lattice, rigorosamente con polvere, cioè *non powder-free*.

Incuriosita ho chiesto il perché. La signora ha risposto: "non vorrà mica che diventi allergica al nichel contenuto nelle monete che maneggio tutto il giorno!"

Ma lo sa la nostra tabaccaia che indossare guanti in lattice con polvere è forse più rischioso che toccare le monete? O forse no?

Certo però quella tabaccaia è sicuramente satura di allergeni di lattice dispersi nel piccolo ambiente, dato che la proprietaria toglie e mette continuamente i guanti.

Pensiamo quindi al povero paziente allergico al lattice, magari un chirurgo, che entra nella tabaccaia, sottoponendo-



si così suo malgrado e a sua insaputa ad un test di scatenamento con lattice.

Esistono allora altre categorie professionali, a parte quelle note, che sono a rischio di sensibilizzarsi al lattice e che vanno quindi sensibilizzate al problema? Ad esempio, addetti alla vendita di alimenti o meccanici che spesso indossano guanti in gomma.

E le famose monetine in nichel, sono davvero così pericolose per chi le maneggia frequentemente?

Mio figlio, peraltro atopico, a scuola elementare sta imparando a contare giocando con le monetine! Ma probabilmente non mi devo preoccupare, perché maneggiando l'euro fin da piccolo arriva ad una sorta di "tolleranza" dell'allergene.

(Dr.ssa Alessandra Piona, Allergologa-Milano)

Questo simpatico aneddoto tocca un argomento molto importante: quello della prevenzione delle sensibilizzazioni allergiche. Se ne parla ormai anche a livello dei comuni delle grandi città, a proposito degli alberi da piantare a scopo ornamentale. E' giusto piantare cipressi e betulle, che sono

notoriamente molto allergenici? E non piuttosto altre piante meno allergeniche? Ma la gente diventerà poi sensibilizzata a queste ultime? In realtà se la scelta cade su piante che hanno pollini poco anemofili, vi saranno minori probabilità di causare allergie. In Lombardia, com'è noto, è in atto da anni una campagna di eradicazione della Ambrosia. Essa darà spazio ad altre piante altrettanto allergeniche? A questo quesito è certamente difficile rispondere. O meglio, non resta che aspettare. Peraltro anche sulla reale efficacia della bonifica contro gli acari della polvere di casa i pareri sono discordi. Per quanto riguarda l'allergia agli animali domestici, hanno suscitato molta curiosità i recenti lavori di Adrian Custovic, secondo il quale i contatti occasionali con gli animali, gatti e cani, sono sensibilizzanti, mentre la convivenza con essi, meglio se in grande numero, indurrebbe tolleranza. Come si vede, il quadro della prevenzione contro le allergie è ancora abbastanza confuso.

Ma veniamo al caso della tua simpatica tabaccaia. E' più pericoloso, come allergene, il nichel od il lattice? Conosciamo i dati di prevalenza. L'allergia da contatto al nichel interessa il 15-25% della popolazione fem-

minile. L'allergia al lattice colpisce meno dell'1% della popolazione generale. Quindi sembrerebbe che la tua tabaccaia abbia ragione a comportarsi così. Però occorre considerare che se lei indossa guanti *non powder-free* tutto il giorno, non si può considerare popolazione generale bensì personale esposto. E sappiamo che tra il personale sanitario l'allergia al lattice ha toccato prevalenze fino all'8% (oggi un pò in calo grazie all'uso di lattice a basso contenuto proteico), tuttavia pur sempre inferiore a quella del nichel. Quindi, sotto l'aspetto probabilistico, il comportamento della tabaccaia parrebbe vincente con 8% di probabilità contro 15-25%. Certo non le farebbe male passare ai guanti *powder-free*. In realtà, se non è diventata allergica finora probabilmente non lo diventerà mai, né al nichel né al lattice. Il nostro destino è scritto in quel grande *software* che si chiama DNA. A volte le situazioni ambientali possono rendere manifeste informazioni genetiche che erano silenti. Tutto comunque è scritto lì.

Per quanto riguarda il tuo quesito sulla allergicità dell'euro, a questo problema ho dedicato la copertina e la 2a di copertina del presente numero.



*Potete scriverci indirizzando i vostri quesiti a:
Lofarma S.p.A. - Viale Cassala, 40 - 20143 Milano o
tramite E-mail: lofscie@lofarma.it*

A		F		Q	
ACAMPORA L.	131	FALAGIANI P.	3, 14, 17, 28, 42, 46 60, 67, 95 115, 129, 137	QUERCIA O.	78
B		G		R	
BELLUSSI L.	9	FARALDO M.A.	131	ROLLA G.	99
C		FIORELLA M.L.	81	ROMAGNANI S.	4
CADARIO G.	51	G		ROSSI G.	131
CAPPERUCCI C.	83	GALIMBERTI M.	51, 103	RUGARLI C.	14
CASSANO M.	81	GELARDI M.	81	S	
CENTANNI G.	67	GIOVANE A.L.	134	SABA F.	103
CIRILLO I.	57	GRANATA A.	131	STEFANINI G.F.	78
D		M		U	
DAMIANI V.	9	MINIERO R.	51, 103	ULIVA CISLAGHI G.	134
DE NUNTIIS P.	83	MISTRELLO G.	22	URSO D.L.	25, 76
DI RIENZO BUSINCO L.	125	P		V	
E		PASSALI D.	9	VALCURONE G.	17, 42, 117, 137
ERRIGO E.	112	PASSALI F.M.	9	VARGIU G.	29
		PATRIA M.F.	134	VARIN E.	134
		PERINO A.	51, 103	VIZZACCARO A.	57
				VOLTOLINI S.	33, 121

INDICE ANALITICO

volume 23/2004

A			
ABETE			
Esiste l'allergia all' -?	95		
AEROALLERGENI			
L'attività della rete di monitoraggio degli - nel 2004	83		
ALLERGOLOGIA			
Cinquant'anni di -	67		
AMBITO MILITARE			
Malattie allergiche in - -	57		
ASMA			
Obesità ed - nella popolazione infantile	51		
ASMA BRONCHIALE			
Aggiornamenti sulla terapia farmacologica dell' - -	25		
L'immunoterapia specifica nell' - -	99		
Terapia dell' - - nel bambino	76		
ASPETTI REGOLATORI			
- - dei prodotti allergenici	60		
ATOPIA			
L'incremento della prevalenza di - e l'ipotesi igienica: mancata deviazione immune, ridotta immunosoppressione o entrambe?	4		
B			
BAMBINO			
Terapia dell'asma bronchiale nel -	76		
C			
CACAO			
Esiste l'allergia al -?	134		
CAFFE'			
Allergia al -	140		
CANNABIS SATIVA			
- -: un nuovo allergene?	28		
- -: storia di una pianta da riscoprire	29		
CANONICA			
Dieci anni dopo. Intervista al Prof. Giorgio Walter -	115		
CENTANNI			
Cinquant'anni di allergologia. Intervista al Dr. Giuseppe -	67		
CIOCCOLATO			
Il - è un allergene?	47		
COCA-COLA®			
Esiste l'allergia alla -?	96		
CORRELAZIONI IMMUNOLOGICHE			
- - tra gli acari <i>Dermatophagoides</i> e <i>Sarcoptes</i>	129		
G			
GATTO			
Allergia al -: da convivenza a convivenza	33		
I			
IMMUNOTERAPIA SPECIFICA			
L' - nell'asma bronchiale	99		
INQUINAMENTO			
- e allergia	46		
IPOTESI IGIENICA			
L'incremento della prevalenza di atopia e l' - -: mancata deviazione immune, ridotta immunosoppressione o entrambe?	4		
ITS			
-: lo stato dell'arte. Edoardo Spada Symposium 2004	78		
L			
LATICE			
Nichel o -?	141		
M			
MEDICINE ALTERNATIVE			
Le - - e la cultura medica	14		
N			
NICHEL			
- o lattice?	141		
O			
OBESITA'			
- ed asma nella popolazione infantile	51		
OTITE MEDIA SECRETIVA			
L'allergia come fattore predisponente dell' - - -: analisi retrospettiva della nostra casistica	125		
P			
PATCH TEST			
Il - -: come, quando, perchè	121		
POLISENSIBILIZZAZIONE			
ITS e -	141		
POPOLAZIONE INFANTILE			
Obesità ed asma nella - -	51		
R			
RETE DI MONITORAGGIO			
L'attività della - - - degli aeroallergeni nel 2004	83		
RINOPATIE			
Strategia diagnostica delle -: proposta di un algoritmo	81		
RUGARLI			
Le medicine alternative e la cultura medica. Intervista al Prof. Claudio -	14		
S			
SARCOPTES			
Correlazioni immunologiche tra gli acari <i>Dermatophagoides</i> e -	129		
SCABBIA			
- (rognia): guida pratica per il pediatra	131		
SCLERODERMA			
-: un pericoloso insetto che vive nei mobili ma non è il tarlo	46		
SERAFINI			
In memoria del Professor Umberto -	112		
T			
TEST DI PROVOCAZIONE NASALE ASPECIFICO			
- - - - -: revisione critica della letteratura	9		
TERAPIA FARMACOLOGICA			
Aggiornamenti sulla - - dell'asma bronchiale	25		
V			
VACCINAZIONE ANTINFETTIVA			
La - - negli allergici	103		