

Aggiornamenti



RIVISTE SINTETICHE

- RUOLO DEL TEST ALLA METACOLINA NELLA DIAGNOSI DELLE ALLERGOPATIE RESPIRATORIE **3**
Vito Brusasco - Emanuele Crimi
- CREAZIONE DI UN PERCORSO LATEX-SAFE. Aspetti organizzativi e formazione del personale **9**
*Alessandra Piona - Roberto De Gaspari - Stefano Velli - Mariangela Pagani - Fabiana Toneatto
 Iolanda Ferrera - Stefano Sghirlanzoni*
- XVIII IFOS. Premio "Lofarma Award" **14**

INTERVISTA

- LA SIAIC E L'ALLERGOLOGIA ITALIANA **16**
Intervista al Prof. Angelo Passaleva, di Paolo Falagiani

SELEZIONE BIBLIOGRAFICA a cura della Redazione

- L'immunoterapia sublinguale per la rinite allergica: revisione sistematica e meta-analisi **19**
Wilson DR - Lima MT - Durham SR
- Efficacia dell'immunoterapia sublinguale stagionale con allergoide monomero
 nell'allergia a polline di cupressacee. Dati preliminari **20**
Ariano R - Panzani R-C - Mistrello G
- Indagine post-marketing sulla sicurezza dell'immunoterapia sublinguale in bambini
 al di sotto dei 5 anni di età **21**
Di Rienzo V - Minelli M - Musarra A - Sambugaro R - Pecora S - Canonica GW - Passalacqua G
- Rinite allergica e concomitante asma in una indagine su giovani adulti in Italia **21**
*Bugiani M - Carosso A - Migliore E - Piccioni P - Corsico A - Olivieri M - Ferrari M
 Pirina P - De Marco R on behalf of ISAYA (ECRHS Italy) Study Group*
- Sicurezza dell'immunoterapia sublinguale con allergoide monomero in bambini molto piccoli **22**
Agostinis F - Tellarini L - Canonica GW - Falagiani P - Passalacqua G
- Assenza di sensibilizzazione *de novo* alla tropomiosina in un gruppo di pazienti allergici
 all'acaro trattati con immunoterapia acaro-specifica **23**
Asero R
- Il sistema immunitario unificato: meccanismi della interazione apparato respiratorio-nasobronchiale
 nelle malattie allergiche delle vie aeree **23**
Braunstahl GJ

Rubriche



RAPPORTI MEDICO-PAZIENTE

- Il consenso informato nella pratica allergologica. Condizionamento dell'attività medica o simbolo di civiltà e di rispetto dell'utente? **24**
A cura del Gruppo di Lavoro Consenso Informato della Rete Regionale Piemontese di Allergologia Renato Pellegrino (coordinatore) - Aurelia Carosso - Maria Adele Moschella - Anna Perino Maurizio Galimberti - Luigi La Rosa

VARIE

- Una adeguata progettazione del verde urbano per limitare le pollinosi in città **29**
Giuseppe Frenguelli

CONVEGNI CONGRESSI COMUNICAZIONI VARIE

ALLERGIE E ALIMENTI

Corso di Aggiornamento Teorico-Pratico in Allergologia Clinica

- Introduzione **33**
Paolo Falagiani - Giampiero Patriarca
- Eosinofilia ed apparato gastroenterico **34**
Antonio Gasbarini - Maria Assunta Zocco - Chiara Mc Elia - Alessia Cazzato
- La desensibilizzazione nell'allergia alimentare **36**
Giampiero Patriarca
- Allergia sistemica al nichel solfato **38**
Domenico Schiavino
- Immunopatogenesi della sindrome sistemica da allergia a nichel **40**
Mario Di Gioacchino
- Dieta povera di nichel **41**
Anna Perino
- L'allergia al nichel: diffusione, cause, prospettive di cura **44**
Mauro Minelli - Marco Bruno - Fabio Musca

CALENDARIO DEI CONGRESSI

47

Recensioni



a cura di Paolo Falagiani e Gianni Mistrello

49

Quesiti



a cura di Paolo Falagiani

51



RUOLO DEL TEST ALLA METACOLINA NELLA DIAGNOSI DELLE ALLERGOPATIE RESPIRATORIE

VITO BRUSASCO - EMANUELE CRIMI

Dipartimento di Medicina Interna dell'Università di Genova

RIASSUNTO

L'iperreattività bronchiale è una esagerata risposta broncocostrittiva a stimoli di varia natura che a parità di dose non determinano risposte significative nei soggetti normali. Essa è praticamente sempre presente nel soggetto asmatico ma si può evidenziare anche in altre malattie che coinvolgono l'albero bronchiale o a genesi allergica come broncopneumopatia cronica ostruttiva e rinite. Gli stimoli che la provocano si suddividono in stimoli diretti, come la metacolina, che attivano direttamente il muscolo liscio bronchiale provocandone la contrazione, e stimoli indiretti, adenosina, sforzo, nebbia, che fanno liberare mediatori dalle cellule infiammatorie ovvero innescano riflessi nervosi che a loro volta attivano la contrazione del muscolo liscio bronchiale. Per determinare il grado di reattività di un individuo il test di provocazione più largamente utilizzato è quello con metacolina. La "metacolina" essendo uno stimolo diretto indipendente dalle cellule infiammatorie è molto sensibile e poco specifica. Fra gli stimoli indiretti il test da sforzo è il più utilizzato, specialmente nell'infanzia. Suoi surrogati sono l'iperventilazione isocapnica e l'inalazione di mannitolo in polvere. Altri stimoli indiretti come l'adenosina sono stati trovati più correlati con lo stato infiammatorio locale e più sensibili ai trattamenti antinfiammatori topici della metacolina. Tuttavia sono necessari nuovi studi per definire il preciso valore diagnostico e di monitoraggio dei trattamenti degli stimoli indiretti.

PAROLE CHIAVE

Reattività bronchiale - Muscolo liscio bronchiale - Vie aeree - Asma - Rinite - Stimoli diretti - Stimoli indiretti.

Not Allergol 2005; 24: 3 - 8

Introduzione

Pur essendo considerata come caratteristica peculiare dell'asma, l'iperreattività bronchiale può essere presente in numerose altre malattie. Essa è definita come una esagerata risposta broncocostrittiva a stimoli di varia natura che, a parità di dose, non determinano risposte significative nei soggetti sani. Recentemente la vecchia classificazione degli stimoli in "aspecifici e specifici" è stata aggiornata e sostituita con quella che suddivide in stimoli "diretti ed indiretti" (1, 2). I primi sono detti "diretti" poiché causano contrazione del muscolo liscio bronchiale stimolando recettori specifici presenti sulla membrana cellulare; i secondi, "indiretti", causano la liberazione di mediatori da cellule infiammatorie vicine al muscolo liscio bronchiale o elicitano riflessi nervosi cui consegue il rilascio di acetilcolina.

Fra gli stimoli indiretti lo sforzo fisico è quello più utilizzato, specialmente nei bambini, nei quali esso rappresenta spesso la causa preminente, se non unica, di crisi asmatica. Altri test indiretti sono quelli con iperventilazione di aria secca o fredda e secca, adenosina monofosfato, soluzioni ipertoniche, mannitolo e nebbia ultrasonica. Poiché gli stimoli indiretti dipendono strettamente dalla attivazione di cellule infiammatorie e dalla quantità di mediatori da esse liberati ne consegue che in teoria, essi potrebbero risultare negativi in soggetti con scarsa o nulla infiammazione bronchiale presente al momento del test. Questa proprietà ne alza la specificità ma ne abbassa la sensibilità. Alcuni studi dimostrerebbero una miglior correlazione, ma comunque assai scarsa, fra il grado di

infiammazione bronchiale (eosinofili nell'espettorato, ossido nitrico nell'esalato) e le risposte agli stimoli sia indiretti che diretti (3, 4). Inoltre, gli stimoli indiretti sarebbero più sensibili di quelli diretti ai trattamenti antinfiammatori, nel senso che riduzioni significative dell'iperreattività a stimoli indiretti si osservano più precocemente di quella a stimoli diretti durante terapia steroidea topica (5). D'altra parte, gli stimoli indiretti possono causare infiammazione delle vie aeree (6, 7) e pertanto il loro uso in epidemiologia potrebbe essere limitato per ragioni di sicurezza.

Il test di provocazione bronchiale con metacolina (MCh)

La misura dell'iperreattività bronchiale è generalmente valutata col test inalatorio alla metacolina (8), stimolo diretto che mima l'effetto dell'acetilcolina sul muscolo liscio bronchiale attraverso l'attivazione dei recettori muscarinici del sottotipo M_3 . L'uso della metacolina si è molto diffuso negli ultimi anni, in quanto questo mediatore presenta alcuni vantaggi rispetto a quelli naturalmente presenti nelle vie aeree. Il vantaggio maggiore rispetto all'acetilcolina è quello di essere più stabile, in quanto più resistente alla colinesterasi, il che consente di costruire curve dose-risposta che possono considerarsi praticamente cumulative. Il vantaggio rispetto all'istamina è quello di non causare, anche ad alte dosi inalate, effetti locali di irritazione ed eventualmente sistemici.

Esiste ampio accordo che la broncostimolazione con metacolina è utile



per confermare la diagnosi di asma quando il soggetto riferisce sintomi tipici come sibili, dispnea, oppressione toracica, o tosse a seguito di esposizione ad allergeni, aria fredda, ambiente di lavoro inquinato, o dopo infezioni respiratorie (9). Il valore diagnostico più alto del test si ha quando la probabilità pre-test che si tratti di asma è fra il 30% ed il 70% (10). La scarsa specificità per la diagnosi di asma del test con metacolina è dovuta al fatto che altre condizioni patologiche possono presentare iperreattività bronchiale. Ad esempio il test può risultare positivo nella rinite (11, 12), nella BPCO (13), nella sarcoidosi (14), nella fibrosi cistica (15), nelle bronchiectasie (16), nello scompenso cardiaco (17) e nell'obesità (18). Si può comunque notare che in tutti i casi si tratta di malattie imparentate con l'asma come la BPCO e la rinite o di malattie che provocano alterazioni della meccanica delle vie aeree. Infatti poiché la reattività alla metacolina è sensibile alle variazioni strutturali bronchiali, qualsiasi causa che provoca squilibri fra le forze che determinano il calibro bronchiale, anche se indipendenti dalla classica infiammazione dell'asma, possono determinare alterazioni della reattività bronchiale, generalmente nel senso dell'iperreattività. In questo contesto appare importante conoscere il grado di reattività bronchiale nei pazienti con rinite, malattia che sovente evolve in asma bronchiale. Poiché l'asma bronchiale allergica e la rinite allergica sembrano rappresentare due diversi fenotipi della stessa malattia (19), il test alla metacolina può essere utile per differenziare le due

condizioni (20) e possibilmente per seguire l'eventuale evoluzione della malattia allergica da semplice rinite a rinite associata ad asma. Un test positivo in un soggetto rinitico, specialmente se è stata indagata la massima risposta, suggerisce l'evoluzione asmatica (12). Sarebbero auspicabili studi longitudinali per valutare questi aspetti.

Una volta che è stata posta la diagnosi di asma, la reattività alla metacolina è utile per stabilire i dosaggi dei trattamenti (21-23) e per monitorare sia gli aggravamenti dovuti ad esposizione ad allergeni, infezioni virali, inquinanti atmosferici (6, 24), che i miglioramenti ottenuti con i trattamenti (22). D'altra parte, la negatività del test alla metacolina ha un elevato valore predittivo negativo, cioè la mancanza di risposta ad alte dosi fa ragionevolmente escludere la diagnosi di asma (25).

Complessità dei fattori determinanti la risposta bronchiale alla metacolina

Mentre sono abbastanza noti i meccanismi molecolari attraverso i quali la metacolina causa broncospasmo, i motivi per cui alcuni individui rispondono a dosi più basse di altri (iperreattività) sono ancora in parte da spiegarsi e possono risiedere sia nel muscolo liscio bronchiale che nelle strutture ad esso circostanti (pareti bronchiali, parenchima polmonare). Ciò potrebbe, almeno in parte, spiegare la scarsa specificità del test nel separare i soggetti asmatici da quelli con altre malattie respiratorie

come broncopneumopatia ostruttiva cronica, bronchiectasie, rinite.

Quando viene inalata la metacolina, il muscolo liscio genera una forza contrattile che dipende dall'interazione dell'agonista col recettore M_3 , dalle proprietà contrattili e dalla massa del muscolo liscio bronchiale. Questa forza contrattile si traduce in un accorciamento del muscolo, e quindi in una riduzione del calibro bronchiale, che dipende dalle forze che ad essa si oppongono (26). Queste sono essenzialmente rappresentate dai carichi elastici presenti nella parete stessa dei bronchi e dal parenchima polmonare circostante. La somiglianza di risposta broncostrittrice a diversi agonisti osservabile nei soggetti asmatici suggerisce che l'iperreattività bronchiale non sia dovuta ad anomalie dell'interazione fra particolari agonisti ed i loro recettori, ma ad altri fattori modulanti la risposta contrattile del muscolo liscio. Questa opinione è anche supportata dalla scarsa o assente relazione fra iperreattività e presenza di cellule infiammatorie nei bronchi dei soggetti asmatici (27).

La maggior risposta contrattile presente negli asmatici rispetto ai sani sembra potersi attribuire ad una maggior produzione di forza da parte del muscolo liscio bronchiale (28), in grado cioè di prevalere sui carichi elastici ad esso esterni. L'importanza della forza esercitata dal parenchima polmonare nel limitare la risposta broncostrittrice fu per la prima volta evidenziata determinando le curve dose-risposta alla metacolina a diversi volumi polmonari (29) e può spiegare l'iperreattività bronchiale riscontrabile nei pazienti con ridotta elasticità polmonare (enfisematosi) o che respirano a bassi volumi polmonari (obesi). Recentemente, è stato posto l'accento sugli effetti delle manovre respiratorie insite nelle misure funzionali sulla sensibilità e specificità dei test di broncostrizione. Già negli anni '80 era stato osservato che l'uso del VEMS permetteva una migliore separazione dei soggetti asmatici da quelli sani o con febbre da fieno, mentre l'uso della conduttanza specifica delle vie aeree consentiva di separare i soggetti con febbre da fieno dai sani ma non dagli asmatici (30). Studi condotti nell'ultimo decennio hanno indicato che tale differenza è verosimilmente imputabile alla storia volumetrica (inspirazione profonda) che precede la misura del VEMS, ma non della conduttanza. E'

Tabella 1: Criteri di esclusione dal TPB-MCh

ASSOLUTI

- Grave limitazione al flusso: $FEV_1 < 50\%$ del predetto o < 1.0 L
- Infarto, angina nei 3 mesi precedenti
- Ipertensione arteriosa non controllata: sistolica > 200 mmHg, diastolica > 100 mmHg
- Aneurisma aortico noto

RELATIVI

- Moderata limitazione al flusso $FEV_1 < 60\%$ del predetto o < 1.5 L
- Incapacità ad eseguire correttamente le spirometrie
- Stato di gravidanza ed allattamento
- Uso corrente di inibitori della colinesterasi (miastenia grave)
- Orticaria colinergica



stato infatti dimostrato che:

- 1) la profonda inspirazione che precede la misura del VEMS ha un potente effetto broncodilatatore nei soggetti sani durante broncoostruzione indotta, ma questo effetto è ridotto o assente in quelli asmatici (31);
- 2) la proibizione di manovre inspiratorie profonde durante un test di provocazione bronchiale tende a rendere la curva dose-risposta all'agonista simile nei soggetti sani e negli asmatici (32), rendendo il test più sensibile ma meno specifico;
- 3) la ripetizione di inspirazioni profonde fra gli incrementi di dose di agonista spostano la curva dose-risposta verso destra (minore reattività) nei soggetti sani ma non negli asmatici, rendendo quindi il test più specifico (32);
- 4) ripetute inalazioni profonde precedenti la somministrazione di una singola dose di agonista sono in grado di abolire la riduzione del VEMS nei soggetti sani ma non in quelli asmatici (33).

Nell'eseguire un test alla metacolina tradizionale si può richiedere solo l'esecuzione di manovre espiratorie forzate per misurare il VEMS, che quindi possono durare dalla partenza dell'espirazione a poco più di 1 secondo, ovvero richiedere un'espirazione prolungata di almeno 6 secondi per stimare anche la capacità vitale forzata e l'indice di Tiffeneau. In questo secondo caso si possono ottenere informazioni sulla chiusura delle vie aeree e l'intrappolamento d'aria causato dall'inalazione di metacolina. Inoltre è possibile andare oltre la caduta del VEMS, normalmente prefissata al 20% del valore basale, continuando l'inalazione di dosi crescenti per indagare il limite della massima risposta. Nei soggetti sani, ma anche in quelli con sola rinite allergica o asma da lieve a moderata, ma non negli asmatici gravi, si osserva un *plateau* di risposta quando la riduzione del VEMS non ha superato il 40% circa. La mancanza di *plateau* di risposta può essere vista come un indice di possibile chiusura completa delle vie aeree e quindi di rischio di attacco asmatico fatale. Anche in presenza di esagerata risposta alla metacolina, l'inalazione di un broncodilatatore garantisce una pronta risoluzione del broncospasmo in

quanto in nessun caso la metacolina è in grado di provocare infiammazione ed ostruzione scarsamente reversibile.

Implicazioni pratiche

Il fatto che la risposta broncostrittiva alla metacolina possa essere modulata da fattori esterni al muscolo liscio bronchiale ha due importanti conseguenze pratiche. In primo luogo, i risultati dei test di provocazione bronchiale sono confrontabili solo se eseguiti seguendo esattamente lo stesso protocollo. In particolare, se vengono usati respiri profondi per inalare la metacolina (34), si devono attendere valori maggiori di dose soglia (PD) rispetto a quelli ottenibili usando un protocollo che preveda inalazioni durante volume corrente (35). In secondo luogo, la scelta del parametro di misura della risposta dovrebbe essere fatto in base al quesito clinico cui si vuole dare risposta. Se si desidera una maggiore specificità nel separare i pazienti asmatici dai rinitici l'uso di parametri con inspirazione profonda (es. VEMS) è raccomandato, a causa della ridotta capacità dei primi rispetto ai secondi a dilatare le vie aeree col respiro profondo. Per contro, se si desidera una maggiore sensibilità nel separare i soggetti allergici (rinitici o asmatici) dai normali, l'uso di parametri senza inalazione profonda (es. conduttanza delle vie aeree) è preferibile. L'uso del test alla metacolina si è dimostrato sicuro e può essere effettuato nella maggioranza dei soggetti (35, 36). Le controindicazioni assolute sono: soggetti con

ostruzione bronchiale in atto e VEMS < 50% del valore predetto, grave ipertensione arteriosa (PaS > 200, PaD > 100 mmHg), aneurisma aortico noto, angina recente (3 mesi) infarto o scompenso cardiaco acuto (tabella 1). Il test richiede lo stesso grado di collaborazione necessario per effettuare correttamente una spirometria semplice.

Altri test per la misura dell'iperreattività bronchiale: vantaggi e svantaggi

Differenti tipi di stimoli indiretti sono utilizzati per lo studio dell'iperreattività bronchiale. Tra questi il più usato e standardizzato è il test da sforzo o il suo surrogato della iperventilazione isocapnica d'aria secca. Specialmente nei bambini, nei quali lo sforzo fisico può essere l'unica causa di asma, tale test trova la sua ideale applicazione (37-39). Tuttavia, alla luce delle conoscenze dei meccanismi che provocano il broncospasmo da esercizio fisico, è necessario effettuare il test in condizioni ambientali riproducibili. Infatti è l'iperventilazione di aria secca lo stimolo associato allo sforzo che causa essiccamento delle mucose bronchiali ed iperosmolarità del fluido epiteliale. L'iperosmolarità è un importante stimolo alla degranolazione dei mastociti (40) e per lo sviluppo di riflessi broncostrittivi. Un altro possibile meccanismo è la perdita di calore alla quale segue un riflesso di re-riscaldamento associato ad edema e turgore vascolare (41).

Tabella 2: Fattori che influenzano la risposta alla MCh

DIMINUISCONO LA RISPOSTA	AUMENTANO LA RISPOSTA
<ul style="list-style-type: none"> ◦ β_2 stimolanti breve durata entro 8h ◦ β_2 stimolanti lunga durata entro 24-48h ◦ Teofillina breve, media, lunga durata entro 12-48h ◦ Ipratropio-oxitropio entro 24-48h ◦ Tiotropio entro 1 settimana ◦ Trattamenti anti-infiammatori entro 4 settimane ◦ Té, caffè, coca-cola nella giornata 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Esposizione ad allergeni o sensibilizzanti dell'ambiente di lavoro ◦ Infezioni respiratorie virali ◦ Inquinanti atmosferici ◦ Fumo di sigarette ◦ Irritanti chimici ◦ Farmaci β-bloccanti



Normalmente durante lo sforzo, se esso non è eccessivamente prolungato, l'aumento del volume corrente oppone una difesa alla comparsa precoce dell'ostruzione (42) insieme con l'aumento del tono simpatico broncodilatatore. E' quando si interrompe lo sforzo che nei soggetti suscettibili compare il broncospasmo, in quanto i mediatori liberati fanno contrarre il muscolo liscio bronchiale non più frenato dalle ampie escursioni volumetriche e dall'adrenalina. I risultati degli studi di premedicazione attribuiscono il ruolo primario ai leucotrieni (43), mentre le prostaglandine E_2 sono considerate responsabili del periodo refrattario. Questo fenomeno, presente nella maggioranza dei soggetti positivi per asma da sforzo, consiste in una protezione indotta dal primo sforzo sulla broncoostruzione causata da sforzi successivi, protezione che può durare sino a 4 ore (44). Il fatto che l'indometacina, inibitore non selettivo delle cicloossigenasi, abolisca la refrattarietà ha suggerito che essa sia dovuta alle prostaglandine (45). Da quanto esposto si evince come il fattore cruciale che causa asma sia la quantità di aria secca ventilata e che quindi si possa ottenere analogo risultato senza sforzo ma semplicemente facendo iperventilare aria secca, addizionata di CO_2 per evitare l'ipocapnia. La riproducibilità del test dipenderà strettamente dal controllo delle variabili ambientali di umidità e temperatura.

Recentemente è stato dimostrato che l'aria secca e fredda è più efficace di quella secca a temperatura ambiente nel provocare ostruzione bronchiale in età pre-scolare (46). Rispetto alla metacolina, che necessita di un'attrezzatura minima, il test da sforzo esige o un *treadmil* o un cicloergometro ed un ambiente condizionato in modo che temperatura ed umidità siano costanti e riproducibili. Le linee guida (36, 47) suggeriscono umidità relativa <50% e temperatura fra 20° e 25°. Il tempo di esecuzione del test deve essere contenuto in 6-8 minuti poiché tempi più lunghi potrebbero variabilmente causare ostruzione

durante lo sforzo e successivamente refrattarietà durante le misure post-sforzo. Le controindicazioni al test sono le stesse della metacolina con particolare attenzione a quelle cardiache.

Il test di iperventilazione di aria secca o secca-fredda necessita del controllo della ventilazione e non è noto l'effetto di differenti profili ventilatori, quali l'uso di bassi volumi correnti ed alte frequenze o viceversa. Inoltre mancano le relative linee guida.

Recentemente, come surrogato dello sforzo è stato proposto il test di inalazione di dosi crescenti di mannitolo (48) che con il suo stimolo osmotico causa una iperosmolarità analoga a quelle del test da sforzo, dell'iperventilazione isocapnica e dell'inalazione di soluzioni ipertoniche. Il mannitolo è inalabile da capsule di gelatina a dosi comprese fra 5 e 635 mg e sembra che i risultati siano in buon accordo con quelli dell'iperventilazione isocapnica e dello sforzo. Se accettato e standardizzato questo test potrebbe semplificare molto le procedure necessarie per studiare bambini ed atleti e si potrà verificare su larga scala la sua sensibilità e specificità rispetto alla metacolina.

Fra gli stimoli indiretti aerosolizzabili come la metacolina esiste l'adenosina mono-fosfato (AMP). Essendo questo composto solubile, è possibile preparare concentrazioni crescenti e ottenere una curva dose-risposta analoga a quella della metacolina senza la necessità di modificare il profilo ventilatorio e l'osmolarità della mucosa bronchiale. Il meccanismo d'azione di questo tipo di stimolo è quello della degranolazione dei mastociti sulla cui membrana l'AMP stimola specifici recettori (A2b). Come tutti gli stimoli indiretti che causano liberazione di mediatori e alterazioni della permeabilità vascolare è possibile che l'inalazione di AMP causi infiammazione delle vie aeree (3), seppur di grado inferiore a quella conseguente all'inalazione di allergeni nei soggetti sensibilizzati. Questo fatto rende gli sti-

moli indiretti meno sicuri della metacolina e di più difficile applicabilità in epidemiologia.

Altri stimoli sono stati utilizzati più raramente e specialmente per scopi di ricerca. Fra questi ricordiamo, la nebbia ultrasonica, l'anidride solforosa, i metabisolfiti, le chinine ed i beta-bloccanti (49-53). Nessuno di questi sembra offrire alcun vantaggio per l'uso clinico rispetto alla metacolina, oltre ad essere assai meno standardizzati.

Conclusioni

Differenti tipi di stimoli sono disponibili per studiare la reattività bronchiale. Quelli diretti, come la metacolina, sono considerati più sensibili mentre quelli indiretti che agiscono attraverso il rilascio di mediatori, sono considerati più specifici per la diagnosi di asma bronchiale e per il controllo dei trattamenti antinfiammatori. Poiché l'iperreattività bronchiale non è esclusiva dell'asma, la combinazione di due o più metodi potrebbe risultare utile nel discriminare fra asma bronchiale ed altre condizioni patologiche con iperreattività. Tuttavia, alla luce delle conoscenze sull'abnorme contrattilità del muscolo liscio e sul rimodellamento della parete bronchiale, è ragionevole pensare che in essi siano i meccanismi primari dell'iperresponsività bronchiale. Il rilascio di mediatori e l'infiammazione rappresentano solo uno dei tanti stimoli che possono provocare la risposta ostruttiva. Pertanto la modalità più corretta per studiare l'iperreattività bronchiale sembra attualmente essere quella di utilizzare uno stimolo diretto che agisca semplicemente facendo contrarre il muscolo liscio bronchiale, come è la metacolina. L'uso degli stimoli indiretti può risultare utile in alcune circostanze ma l'interpretazione della risposta non può prescindere da una valutazione dei fenomeni infiammatori presenti al momento del test.



Bibliografia

1. Pauwels R, Joos G, Van der Straten M. Bronchial hyperresponsiveness is not bronchial hyperresponsiveness is not bronchial asthma. *Clin Allergy* 1988;18:317-321.
2. Joos GF, O'Connor BJ, on behalf of the ERS Task Force. Indirect airways challenge. *Eur Respir J* 2003;21:1050-1068.
3. De Meer G, Heederik D, Postma DS. Bronchial responsiveness to adenosine 5'-monophosphate (AMP) and methacholine differ in their relationship with airway allergy and baseline FEV(1). *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:327-331.
4. Avital A, Springer C, Bar-Yishay E, Godfrey S. Adenosine, methacholine, and exercise challenges in children with asthma or paediatric chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995;50:511-516.
5. Prieto L, Bruno L, Gutierrez V, Uixera S, Perez-Frances C, Lanuza A, Ferrer A. Airway responsiveness to adenosine 5'-monophosphate and exhaled nitric oxide measurements: predictive value as markers for reducing the dose of inhaled corticosteroids in asthmatic subjects. *Chest* 2003;124:1325-1333.
6. Brusasco V, Crimi E, Gianiorio P, Lantero S, Rossi GA. Allergen-induced increase in airway responsiveness and inflammation in mild asthma. *J Appl Physiol* 1990;69:2209-2214.
7. van den Berge M, Kerstjens HA, de Reus DM, Koeter GH, Kauffman HF, Postma DS. Provocation with adenosine 5'-monophosphate, but not methacholine, induces sputum eosinophilia. *Clin Exp Allergy* 2004;34:71-76.
8. Scott GC, Braun SR. A survey of the current use and methods of analysis of broncho-provocational challenges. *Chest* 1991;100:322-328.
9. Burney PGJ, Chinn S, Britton JR, Tattersfield AE, Papacosta AO. What symptoms predict the bronchial response to histamine? Evaluation in a community survey of the Bronchial Symptoms Questionnaire (1984) of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Int J Epidemiol* 1989;18:165-173.
10. Perpina M, Pellicer C, de Diego A, Compte L, Macian V. Diagnostic value of the bronchial provocation test with methacholine in asthma. A Bayesian analysis approach. *Chest* 1993;104:149-154.
11. Prieto J L, Gutierrez V, Berto JM, Camps B. Sensitivity and maximal response to methacholine in perennial and seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1996;26:61-67.
12. Koh YY, Kang EK, Min YG, Kim CK. The importance of maximal airway response to methacholine in the prediction of asthma development in patients with allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2002;32:921-927.
13. Ramsdell JW, Nachtwey FJ, Moser KM. Bronchial hyperreactivity in chronic obstructive bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:829-832.
14. Bechtel JJ, Starr T 3rd, Dantzker DR, Bower JS. Airway hyperreactivity in patients with sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1981;24:759-761.
15. Davis PB. Autonomic and airway reactivity in obligate heterozygotes for cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:911-914.
16. Bahous J, Cartier A, Pineau L, Bernard C, Ghezzi H, Martin RR, Malo JL. Pulmonary function tests and airway responsiveness to methacholine in chronic bronchiectasis of the adult. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1984;20:375-380.
17. Pison C, Malo JL, Rouleau JL, Chalaoui J, Ghezzi H, Malo J. Bronchial hyperresponsiveness to inhaled methacholine in subjects with chronic left heart failure at a time of exacerbation and after increasing diuretic therapy. *Chest* 1989;96:230-235.
18. Chinn S, Jarvis D, Burney P. European Community Respiratory Health Survey. Relation of bronchial responsiveness to body mass index in the ECRHS. *European Community Respiratory Health Survey. Thorax* 2002;57:1028-1033.
19. Palma-Carlos AG, Branco-Ferreira M, Palma-Carlos ML. Allergic rhinitis and asthma: more similarities than differences. *Allerg Immunol (Paris)* 2001;33:237-241.
20. Alvarez-Puebla MJ, Garcia-Figueroa BE, Tabar-Purroy AI, Olayubel-Rivera JM. Discriminant analysis in allergic rhinitis and asthma: methacholine dose-response slope allows a good differentiation between mild asthma and rhinitis. *Respir Med* 2003;97:30-36.
21. Dinh Xuan AT, Lockart A. Use of non specific bronchial challenges in the assessment of anti-asthmatic drug. *Eur Respir Rev* 1991;1:19-24.
22. Kerrebijn KF, van Essen-Zandvliet EE, Neijens HJ. Effect of long term treatment with inhaled corticosteroid and beta-agonist on the bronchial responsiveness in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:653-659.
23. Sont JK, Willems LN, Bel EH, van Krieken JH, Vandenbroucke JP, Sterk PJ. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. The AMPUL Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1043-1051.
24. Cheung D, Dick EC, Timmers MC, de Klerk EPA, Spaan WJM, Sterk PJ. Rhinovirus inhalation causes long-lasting excessive airway narrowing in response to methacholine in asthmatic subjects in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1490-1496.
25. Gilbert R, Auchincloss JH. Post-test probability of asthma following methacholine challenge. *Chest* 1990;97:562-565.
26. Brusasco V, Pellegrino R. Complexity of factors modulating airway narrowing in vivo: relevance to assessment of airway hyperresponsiveness. *J Appl Physiol* 2003;95:1305-1313.
27. Crimi E, Spanevello A, Neri M, Ind PW, Rossi GA, Brusasco V. Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:4-9.
28. Seow CY, Schellenberg RR, Pare PD. Structural and functional changes in the airway smooth muscle of asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:S179-186.
29. Ding DJ, Martin JG, Macklem PT. Effects of lung volume of maximal methacholine-induced bronchoconstriction in normal humans. *J Appl Physiol* 1987;62:1324-1330.
30. Fish JE, Ankin MG, Kelly JF, Peterman VI. Regulation of bronchomotor tone by lung inflation in asthmatic and nonasthmatic subjects. *J Appl Physiol* 1981;50:1079-1086.
31. Skloot G, Permutt S, Togias A. Airway hyperresponsiveness in asthma: a problem of limited smooth muscle relaxation with inspiration. *J Clin Invest* 1995;96:2393-403.
32. Brusasco V, Crimi E, Barisione G, Spanevello A, Rodarte JR, Pellegrino R. Airway responsiveness to methacholine: effects of deep inhalations and airway inflammation. *J Appl Physiol* 1999;87:567-573.
33. Crimi E, Pellegrino R, Milanese M, Brusasco V. Deep breaths, methacholine, and airway narrowing in healthy and mild asthmatic subjects. *J Appl Physiol* 2002;93:1384-1390.
34. Knox AJ, Wisniewski A, Cooper S, Tattersfield AE. A comparison of the Yan and a dosimeter method for methacholine challenge in experienced and inexperienced subjects. *Eur Respir J* 1991;4:497-502.
35. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, Juniper EF, Malo JL. Airway responsiveness: standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993;6 (suppl.16):53-83.
36. American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-329.
37. Asher MI, Keil U, Anderson HR et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8:483-491.
38. Haby MM, Anderson SD, Peat JK, Mellis CM, Toelle BG, Woolcock AJ. An exercise challenge protocol for epidemiological studies of asthma in children: comparison with histamine challenge. *Eur Respir J* 1994;7:43-49.
39. Anderson SD. Exercise-induced asthma: the state of the art. *Chest* 1975;87 (suppl. 5):191S-197S.
40. Finnerty, JP, and Holgate ST. Evidence for the roles of histamine and prostaglandins as mediators in exercise-induced asthma: the inhibitory effect of terfenadine and flurbiprofen alone and in combination. *Eur Respir J* 1990;3:



540-547.

41. Gilbert IA, McFadden ER Jr. Airway cooling and rewarming. The second reaction sequence in exercise-induced asthma. *J Clin Invest* 1992;90:699-704.

42. Crimi E, Pellegrino R, Smeraldi A, Brusasco V. Exercise-induced bronchodilation in natural and induced asthma: effects on ventilatory response and performance. *J Appl Physiol* 2002;92:2353-2360.

43. Reiss TF, Hill JB, Harman E, Zhang J, Tanaka WK, Bronsky E, Guerreiro D, Hendeles L. Increased urinary excretion of LTE₄ after exercise and attenuation of exercise-induced bronchospasm by montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor antagonist. *Thorax* 1997;52:1030-1035.

44. Stearns DR, McFadden ER, Breslin FJ, Ingram RH. Reanalysis of the refractory period in exertional asthma. *J Appl Physiol Environ Exercise Physiol* 1981;50: 503-508.

45. Wilson BA, Bar-Or O, O'Byrne PM. The effects of indomethacin on refractoriness following exercise both with and without a bronchoconstrictor response. *Eur Respir J* 1994;7:2174-2178.

46. Carlsen KH, Carlsen KC. Exercise-induced asthma. *Paediatr Respir Rev* 2002;3:154-160.

47. ERS Task Force on Standardization of Clinical Exercise Testing. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. *Eur Respir J* 1997;10:2662-2689.

48. Anderson SD, Brannan J, Spring J, Spalding N, Rodwell LT, Chan K, Gonda I, Walsh A, Clark AR. A new method for bronchial-provocation testing in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:758-765.

49. Foresi A, Mattoli S, Corbo GM, Polidori G, Ciappi G. Comparison of bronchial responses to ultrasonically nebulized distilled water, exercise,

and methacholine in asthma. *Chest* 1986;90:822-826.

50. Smith CM, Anderson SD. Inhalational challenge using hypertonic saline in asthmatic subjects: a comparison with responses to hyperpnoea, methacholine and water. *Eur Respir J* 1990;3:144-151.

51. Fine JM, Gordon T, Sheppard D. The roles of pH and ionic species in sulfur dioxide and sulfite-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1122-1126.

52. Ichinose M, Nakajima N, Takahashi T, Yamauchi H, Inoue H, Takishima T. Protection against bradykinin-induced bronchoconstriction in asthmatic patients by neurokinin receptor antagonist. *Lancet* 1992;340:1248-1251.

53. Gerritsen J, Koeter GH, Vander Weele LT, Knol K. Propranolol inhalation challenge in relation to histamine response in children with asthma. *Thorax* 1988;43:451-455.



CREAZIONE DI UN PERCORSO LATEX-SAFE

Aspetti organizzativi e formazione del personale

ALESSANDRA PIONA - ROBERTO DE GASPARI - STEFANO VELLI
MARIANGELA PAGANI - FABIANA TONEATTO - IOLANDA FERRERA
STEFANO SGHIRLANZONI

Casa di Cura S. Pio X - Milano
Ordine dei Padri Camilliani - Provincia Lombardo-Veneta

RIASSUNTO

Presso la nostra struttura è attivo, all'interno di un più articolato modello organizzativo, un percorso latex-safe per i pazienti allergici al lattice. È stata innanzitutto istituita una Commissione-lattice, con lo scopo di sensibilizzare il personale, creare il nuovo modello organizzativo e monitorare il fenomeno sia nel personale che nei pazienti.

Primo atto della commissione è stato identificare i compiti lavorativi per cui l'uso dei guanti in lattice possa essere sostituito da materiale alternativo (polivinilcloruro). Sono stati poi certificati e catalogati tutti i presidi sanitari e il materiale d'uso, verificando così la presenza/assenza di lattice. Si è proceduto alla creazione di spazi protetti (Box TIPO, sale parto, radiodiagnostica), e alla definizione dei modelli organizzativi di alcuni servizi e procedure (sala prelievi, poliambulatorio, sala operatoria, reparti di degenza, carrello urgenze ai reparti). È stato istituito un registro degli esposti e delle patologie professionali.

Il paziente viene identificato mediante apposita segnaletica con codice colore (arancione) localizzata in punti chiave all'interno della struttura. L'anamnesi viene raccolta con l'ausilio di un questionario di valutazione.

Il paziente con sospetta allergia al lattice viene inviato presso l'Ambulatorio di Allergologia, dove vengono eseguiti gli accertamenti allergologici del caso (prick test, patch test, test d'uso, Rast). Per i pazienti allergici al lattice viene poi attivato il percorso latex-safe, secondo un diagramma di flusso protocollato per i diversi servizi.

Sono stati inoltre istituiti corsi di formazione obbligatoria per il personale medico e paramedico, inseriti nel programma ECM.

Dal gennaio 2005 sono stati eseguiti dieci interventi chirurgici secondo la procedura latex-safe, senza alcuna reazione allergica. La attuazione del percorso latex-safe ci ha inoltre consentito di ridurre al minimo la presenza di lattice all'interno della struttura: il consumo dei guanti in lattice a favore di quelli in vinile si è ridotto del 30%.

In conclusione, questo modello gestionale consente di eliminare il rischio di lesioni iatrogene nei pazienti sensibili al lattice e riduce la frequenza di esposizione nel personale.

PAROLE CHIAVE

Lattice - Fattori di rischio - Sensibilizzazione - Allergia.

Not Allergol 2005; 24: 9 - 13

Introduzione

È noto che l'allergia al lattice della gomma rappresenta un problema emergente sia nei pazienti sensibili che tra gli operatori sanitari esposti. La prevalenza di sensibilità al lattice è bassa nella popolazione generale (< 1% negli adulti, pari al 2% nei bambini), ma sale fino al 12-18% nel personale sanitario. I soggetti sensibili al lattice

possono andare incontro a diverse patologie IgE mediate, quali l'orticaria, la rinite, l'oculorinite, l'asma bronchiale, l'angioedema e, più raramente, lo shock anafilattico (1-4).

La Food and Drug Administration (FDA) ha ricevuto nel periodo 1990-1993 1100 segnalazioni di reazioni sistemiche gravi da lattice nella popolazione generale e lavorativa, alcune fatali (5).

L'incremento della sensibilizzazione verso lattice viene segnalato a partire dagli anni '80. Tale fenomeno viene spiegato dall'aumento dell'impiego di manufatti in lattice, in particolare guanti ed anticoncezionali meccanici per prevenire l'esposizione verso l'HIV. L'aumentata richiesta di manufatti in lattice ha inoltre comportato modificazioni nella loro composizione, tali da renderli più allergenici (4, 6).

Tale fenomeno richiede quindi la revisione dei modelli organizzativi tradizionali ed un controllo della modalità di accesso e dei flussi dei pazienti all'interno della struttura di ricovero e cura.

La Regione Lombardia ha elaborato delle linee guida finalizzate alla prevenzione delle reazioni allergiche al lattice nei pazienti sensibili e negli operatori sanitari (7).

La Casa di Cura S. Pio X ha recepito le raccomandazioni contenute nelle linee guida, sia quelle rivolte alla prevenzione delle reazioni allergiche al lattice nei pazienti, che quelle rivolte alla tutela del personale sanitario.



La nostra struttura è dotata di 180 posti letto. Nel corso dell'anno 2004 sono stati eseguiti 588 parti, 6284 interventi chirurgici, 81590 prestazioni ambulatoriali, 37845 prestazioni di radiodiagnostica e 55371 prestazioni di laboratorio.

Organizzazione della Commissione

Come da indicazioni delle linee guida è stato istituito un gruppo di lavoro interdisciplinare (Commissione Latice) con lo scopo di:

- sensibilizzare il personale
- creare il nuovo modello organizzativo
- monitorare l'allergia al lattice sia nel personale che nei pazienti.

Il gruppo di lavoro, tuttora operante in Casa di Cura, è costituito da: medico di Direzione Sanitaria, allergologo, anestesista, medico competente, farmacista, ostetrica, caposala reparti di degenza e servizi, coordinatore TSRM, infermiera epidemiologa, medico di laboratorio, responsabile Ufficio Infermieristico.

Nel corso del 2004 sono stati istituiti corsi di formazione obbligatoria sul problema della ipersensibilità verso lattice, inseriti nel programma ECM.

Tali corsi sono stati realizzati grazie alla collaborazione dei diversi professionisti della struttura e sono rivolti sia al personale medico, che paramedico e ausiliario. A tutt'oggi è stato raggiunto circa il 50% del personale della Casa di Cura. Il corso di formazione sarà completato entro la fine del 2005.

Controllo del personale e delle mansioni organizzative

Primo atto della Commissione è stato identificare i compiti lavorativi per cui l'uso del guanto in lattice possa essere sostituito da materiale alternativo (polivinilcloruro).

Tale controllo è stato eseguito su tutti i lavoratori operanti all'interno della struttura, sia sul personale medico, che paramedico, ausiliario, personale di impresa di

pulizie, personale addetto ai servizi alberghieri. Per tutte le mansioni ove è stato possibile i guanti in lattice sono stati sostituiti da guanti in vinile. Nei casi in cui l'aderenza del guanto in lattice è necessaria (intervento chirurgico, medicazioni particolari), vengono usati esclusivamente guanti *powder-free*.

Tutti i guanti in lattice usati nella nostra struttura sono *powder-free*.

Il Servizio di Farmacia ha poi provveduto a certificare e catalogare tutti i presidi sanitari ed il materiale d'uso, al fine di verificare la presenza/assenza di lattice. Tutto il materiale sanitario presente nella nostra struttura è quindi controllato.

Il medico competente in collaborazione con l'infermiera epidemiologa ha provveduto inoltre ad istituire un Registro degli Esposti e delle patologie professionali, al fine di monitorare l'incidenza della allergia al lattice nel personale sanitario.

È stato disegnato un progetto di terapia iposensibilizzante verso lattice con vaccino sublinguale, riservato ai nostri dipendenti allergici. L'immunoterapia sublinguale per lattice rappresenta infatti una valida soluzione terapeutica per i lavoratori allergici al lattice (8).

Creazione del nuovo modello organizzativo

Sono stati innanzitutto creati degli spazi protetti, totalmente bonificati dalla presenza di lattice: un box della Terapia Intensiva Post-Operatoria, le sale parto, il

parto di radiodiagnostica.

Questo ci consente di poter gestire eventuali urgenze per i pazienti allergici.

Non avendo un Dipartimento di Pronto Soccorso, le nostre urgenze sono essenzialmente costituite da eventi complicanti la degenza di pazienti interni, cioè già sottoposti al primo filtro anamnestico.

Urgenze per pazienti non note si possono invece verificare presso l'U.O. di Ostetricia, che come illustrato si è organizzata con sale parto *latex-safe*, al fine di poter gestire con sicurezza un parto urgente in pazienti con accertata o sospetta allergia al lattice.

Sono stati inoltre definiti i modelli organizzativi di alcuni servizi e procedure (sala prelievi, poliambulatorio, sala operatoria, reparti di degenza, carrello urgenze ai reparti), che vengono attivati ogniqualvolta

Figura 1: Il percorso latex-safe a tutela del personale sanitario



Figura 2: Il percorso latex-safe nell'approccio al paziente





un paziente allergico al lattice afferisce alla nostra struttura. Per ciascun reparto, servizio o procedura, è stato protocollato un diagramma di flusso per i pazienti sensibili.

Modalità di applicazione del percorso

Il paziente viene identificato mediante una apposita segnalatica con codice colore (arancione). Questa segnaletica, che invita il paziente ad informare il medico o l'infermiere di una eventuale allergia verso la gomma, è situata in punti chiave all'interno della struttura.

L'anamnesi viene raccolta con l'ausilio di un questionario di valutazione, utile al medico per individuare pazienti con pregresse reazioni da contatto con gomma,

reazioni durante interventi odontoiatrici o chirurgici, reazioni con alimenti vegetali. Il paziente con sospetta allergia al lattice viene inviato presso l'Ambulatorio di Allergologia, dove vengono eseguiti gli accertamenti del caso. La diagnosi di allergia verso lattice avviene attraverso l'esecuzione di:

- prick test per lattice con due diversi estratti allergenici standardizzati
- patch test per lattice
- test d'uso.

Presso il laboratorio di analisi è inoltre possibile eseguire dosaggio delle IgE specifiche verso lattice.

Una volta identificato il paziente sensibile al lattice, viene attivato il percorso *latex-safe*, secondo procedure standardizzate a

seconda del reparto di degenza o dei servizi di diagnosi e cura.

Durante la permanenza in Casa di Cura, il paziente viene ricoverato in ambiente bonificato dalla presenza di lattice. Per la cura del paziente vengono utilizzati esclusivamente materiali e presidi certificati *latex-safe*.

L'accesso in camera da parte di personale sanitario ed ausiliario, impresa di pulizie, visitato-

ri, viene filtrato e controllato (indumenti idonei, sovrascarpe...).

La camera di degenza del paziente viene identificata mediante apposita segnaletica arancione affissa sulla porta.

Inoltre, tutta la documentazione clinica del paziente viene contenuta in un raccoglitore arancione, che accompagna il paziente nei suoi spostamenti all'interno della struttura, e si distingue così dalle altre cartelle cliniche.

Il percorso *latex-safe* per il paziente chirurgico

Nel caso di pazienti che necessitano di intervento chirurgico, il percorso viene attivato come illustrato nel diagramma di flusso (figura 1).

L'intervento chirurgico viene programmato come primo della giornata. La sera che precede l'intervento viene allestita la sala operatoria *latex-safe*. Tutti i presidi anestesio-logici e chirurgici sono certificati *latex-safe*. La porta della sala viene chiusa e rimane chiusa per tutta la durata dell'intervento. Il personale addetto al trasporto del paziente deve indossare guanti idonei, evitare il contatto con materiale in gomma e portare sovrascarpe.

Per i pazienti che necessitano di terapia intensiva è stato allestito un box della TIPO, completamente bonificato dalla presenza di lattice.

Risultati

Questo nuovo modello gestionale ci ha consentito di affrontare il problema della ipersensibilità verso lattice, sia per i pazienti sensibili, che per gli operatori sanitari. A partire dal gennaio 2005 sono stati eseguiti dieci interventi chirurgici secondo la procedura *latex-safe*, senza alcuna reazione allergica e così distribuiti:

1 intervento di chirurgia vascolare (TEA carotideo)

Figura 3: Il box *latex-safe* della terapia intensiva ed il materiale d'uso certificato *latex-free*



Figura 4: Porta della camera di degenza *latex-safe*



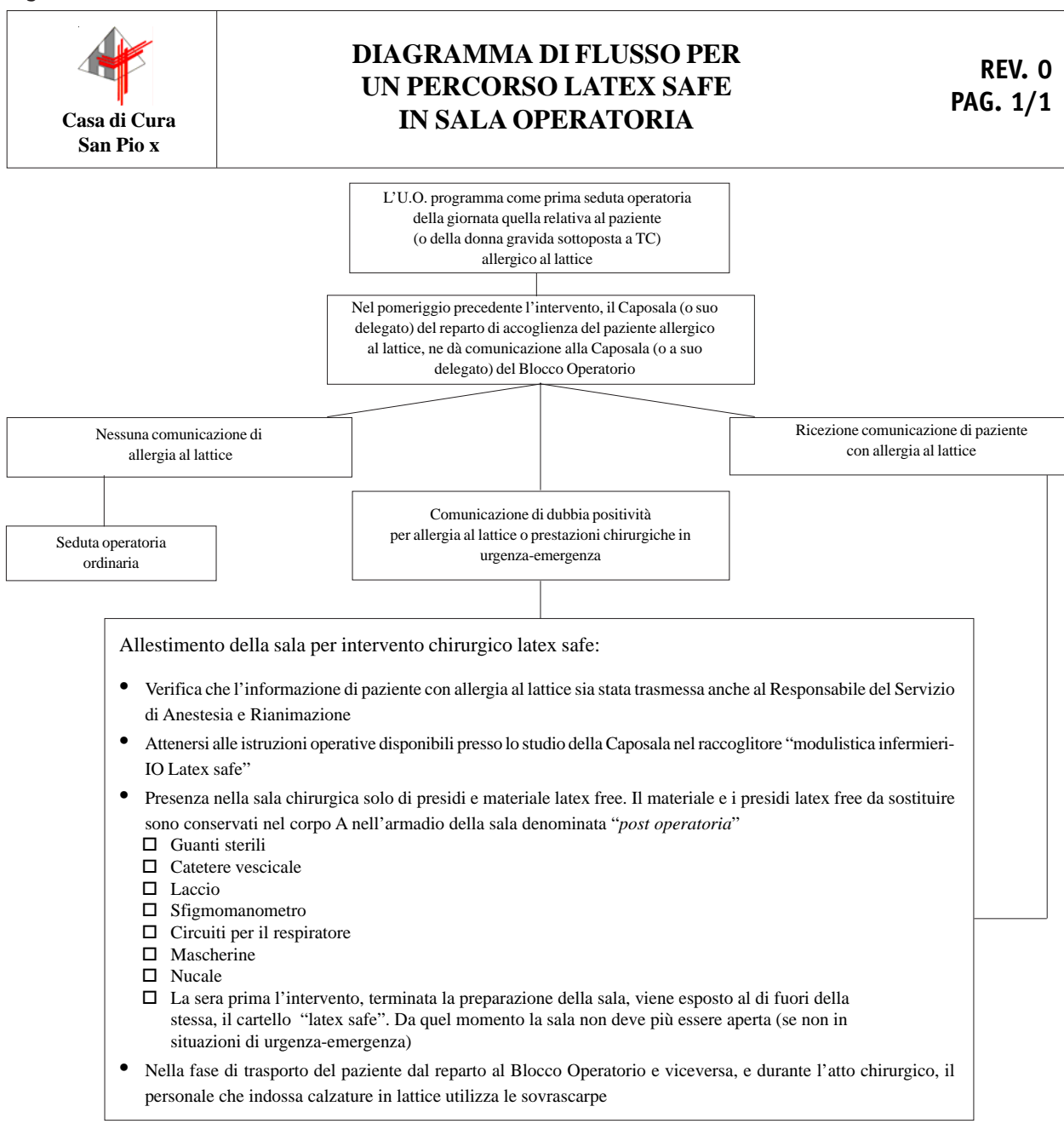
Figura 5

Per alcuni presidi ove non è stato possibile eliminare parti in lattice, abbiamo sopperito grazie al Servizio di Guardaroba con dei rivestimenti in cotone (martelletto per la visita neurologica, manometro per la misurazione della pressione della cuffia del tubo endotracheale





Figura 6



- 1 intervento di chirurgia generale (ernia inguinale)
- 2 interventi di chirurgia otorinolaringoiatrica (adenotonsillectomia)
- 4 interventi di ostetricia e ginecologia (di cui due parti cesarei)
- 1 interventi di ortopedia (artroscopia spalla)
- 1 intervento di chirurgia plastica.

In due di questi dieci pazienti la diagnosi, sospettata al colloquio anamnestico, è stata confermata dagli accertamenti eseguiti presso il nostro Ambulatorio di Allergologia. Negli altri otto casi la diagnosi di ipersensibilità verso lattice era già nota e accertata. È interessante sottolineare che le due pazienti identificate da noi svolgono il lavoro di parrucchiera. Al colloquio anamnestico riferivano riacutizzazione di sintomi respiratori e congiuntivali in ambiente di lavoro e presentavano una evidente der-

matite da contatto ad entrambe le mani. Da una nostra indagine, è risultato l'uso di guanti in lattice con polvere nel negozio delle due pazienti. La attuazione del percorso *latex-safe* ci ha inoltre consentito di ridurre al minimo la presenza di lattice all'interno della struttura. Il consumo di guanti in lattice a favore di quelli in vinile si è infatti ridotto del 30%. La bonifica dell'ambiente viene poi confermata dal fatto che i nostri dipendenti allergici presentano attualmente una



riduzione dei sintomi in ambiente di lavoro, in particolare da quando abbiamo eliminato, da tutti i reparti e servizi, i guanti con polvere. Negli ultimi due anni non ci risultano casi di nuove sensibilizzazioni nel personale medico e paramedico della nostra struttura.

Discussione e conclusioni

I risultati del nostro Gruppo di Lavoro ci consentono di poter affermare che questo modello gestionale permette di eliminare i rischi e la possibilità di lesioni iatrogene nei pazienti sensibili al lattice e abbatta la frequenza di esposizione e sensibilizzazione nel personale sanitario.

Come peraltro segnalato in diversi studi (9), la eliminazione del guanto in lattice con polvere si è rivelata un provvedimento efficace sia per i pazienti sensibili che per i lavoratori professionalmente esposti. Utilizzando guanti in vinile, ove è possibile, e guanti in lattice ma *powder-free*, l'ambiente ospedaliero risulta bonificato in maniera soddisfacente dalla presenza di allergeni aereodispersi.

La bonifica dell'ambiente ospedaliero è dimostrata dalla riduzione di casi di nuova sensibilizzazione nel personale sanitario e dal miglioramento dei sintomi in ambiente di lavoro nei dipendenti con allergia nota verso il lattice. L'attuazione del percorso *latex-safe* consente inoltre di poter accogliere con sicurezza i pazienti allergici.

Sebbene la percentuale di sensibilizzazione nella popolazione generale sia sensibilmente più bassa rispetto al personale sanitario, esistono tuttavia altre categorie professionali emergenti. Interessante è il caso delle due parrucchiere che è giunto alla nostra osservazione. Come il fatto che tra i nostri dipendenti allergici risulta anche il barista, che fino a poco tempo fa utilizzava guanti in lattice con polvere nelle sue mansioni lavorative.

E' del resto noto che in diversi ambienti di lavoro si usano guanti in gomma di protezione, che spesso sono in lattice naturale e lubrificati con polvere: meccanici, addetti alla vendita di alimenti, addetti alle pulizie ecc. In alcuni casi poi il guanto in lattice viene usato per evitare il contatto diretto con le monetine in nichel, nota sostanza altrettanto allergizzante (come nel caso della cassiere).

Il problema della prevenzione delle allergopatie risulta davvero complesso e può presentare aspetti controversi. L'allergia al lattice non va quindi sottovalutata anche nella popolazione generale.

Il nostro modello organizzativo ci ha comunque consentito di affrontare e risolvere il problema della ipersensibilità al lattice sia per gli operatori sanitari che nella accoglienza del paziente, fornendo così un esempio di collaborazione interdisciplinare. Il modello prevede infatti l'intervento e la cooperazione tra le diverse figure professionali operanti in ospedale.

Bibliografia

1. Turjanma K, Alenius H, Makinen-Kiljunen S, Reunala T et al. *Natural Rubber latex allergy. Allergy* 1996;51:593-602.
2. Liss GM, Sussman GL. *Latex sensitization: occupational versus general population prevalence rates. Am J Ind Med* 1999;35: 196-200.
3. Bernardini R, Novembre E, Ingargiola A et al. *Prevalence and risk factor of latex sensitization in an unselected pediatric population. J Allergy Clin Immunol* 1998;101:621-625.
4. Cullinan P, Brown R, Field A et al. *Latex Allergy. A position paper of the British Society of Allergy and Clinical Immunology. Clin Exp Allergy*. 2003; 33:1484-1499.
5. Dillard SF, MacCollum MA. *Reports to FDA: allergic reaction to latex containing medical devices. In: International latex Conference: sensitivity to latex in medical devices. 1992, p. 23.*
6. Geminiani C, Giuffreda F, Bordin A et al. *Latex allergy. Int J Immunopathol Pharmacol* 1999; 12(S):38-39.
7. *Linee Guida della Regione Lombardia per la prevenzione delle reazioni allergiche a lattice nei pazienti e negli operatori sanitari. Decreto n° 22303, 24 settembre 2001.*
8. Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E et al. *Sublingual desensitization: a new approach to latex allergy problem. Anesth Analg* 2002;95:956-60.
9. Allmers H, Schmengler J, Malte John S. *Decreasing incidence of occupational contact urticaria caused by natural rubber latex allergy in German health care workers. J Allergy Clin Immunol* 2004;114:347-51.

Un particolare ringraziamento ai componenti della Commissione Lattice:

Sghirlanzoni S. (Resp. Servizio Anestesia e Rianimazione - **Velli S.** (Medico di Direzione Sanitaria)

De Gaspari R. (Medico Competente) - **Piona A.** (Allergologa)

Pagani M. (Farmacista) - **Stangoni L.** (Resp. Medicina di Laboratorio)

Campagnoli P. (Endoscopista) - **Ferrera I.** (Resp. Ufficio Infermieristico)

Toneatto F. (Coordinatrice Ostetriche) - **Moreschini S.** (Inf. Epidemiologa)

Battaiola M. (Caposala) - **Boffi S.** (Caposala)

Bollini P. (Caposala) - **Boriero G.** (Coordinatore TSM)

Cornarotti M.(Caposala) - **Furlan S.** (Caposala TIPO)

De Oliva D. (Caposala Nido) - **Marelli L.** (Caposala)

Sasso C. (Caposala DH)



WWW.IFOSWORLD.ORG
THE OFFICIAL WEBSITE



XVIII IFOS PREMIO "LOFARMA AWARD"

Roma, 30 giugno 2005

Nella splendida cornice della sala Sinopoli, nel nuovissimo Palazzo della Musica, in occasione del XVIII Congresso Mondiale della Federazione delle Società di Otorinolaringoiatria (IFOS) tenutosi a Roma, il Presidente dell'IFOS, Prof. Desiderio Passali, ha consegnato il "Lofarma Award" a tre giovani Otorinolaringoiatri che hanno presentato i migliori lavori originali sulla vaccinazione antiallergica con allergoide sublinguale nella rinite allergica e patologie correlate.

Il primo premio è stato conferito al Dr. Lorenzo Salerni, dell'Università di Siena, che ha dimostrato, con i colleghi De Santis e Russo, come il vaccino con allergoide sublinguale sia un valido presidio per il trattamento della rinite allergica, delle rinofaringotonsilliti e otiti medie.

Il secondo premio è stato consegnato alla Dr.ssa Daria Maria Caminiti, di Taormina; attraverso un appropriato inquadramento clinico-strumentale, la Dottoressa Caminiti ha analizzato le modificazioni indotte sulle cellule del distretto nasale, dimostrando l'efficacia del vaccino con allergoide sublinguale.

Lino Di Rienzo Businco, dell'Ospedale S.Eugenio di Roma, ha vinto il terzo premio con i colleghi A. Di Rienzo Businco, M. Lauriello e G. Coen Tirelli. I risultati della loro esperienza clinica su una popolazione pediatrica trattata con allergoide sublinguale suggeriscono che il trattamento sia efficace nel ridurre significativamente segni e sintomi della rinite allergica.

La consegna del "Lofarma Award" ad un congresso mondiale esprime l'importanza del ruolo di Lofarma non solo come produttore di vaccini antiallergici, ma anche come promotore di iniziative scientifiche o culturali che rispecchiano la sua dinamicità e la sua lungimiranza.

Premio *Lofarma*

€ 2.000,00

Lofarma, al fine di promuovere la ricerca scientifica sulle nuove prospettive offerte dalla moderna vaccinazione anti allergica, istituisce un premio da conferire, in occasione di una giornata per ricordare Gemma Gherson, al migliore lavoro clinico sulla

**“Rapidità d’azione di un
vaccino allergoide sublinguale
nel trattamento delle allergie
da allergeni indoor, acaro e gatto.”**

Il Bando del Premio Lofarma potrà essere consultato su

www.lofarma.it

Informazioni supplementari potranno essere richieste a commer@lofarma.it,
specificando numero di telefono e indirizzo postale.



Lofarma

Lofarma S.p.A. Viale Cassala 40 - 20143 Milano (MI)



LA SIAIC E L'ALLERGOLOGIA ITALIANA

INTERVISTA AL PROF. ANGELO PASSALEVA

A cura di PAOLO FALAGIANI

ANGELO PASSALEVA

Laureato in Medicina e Chirurgia all'Università di Firenze nel 1959 con il massimo dei voti e lode, è specialista in Allergologia e Immunologia Clinica e in Endocrinologia e Malattie del Ricambio. Ha conseguito la libera Docenza in Patologia Speciale Medica e Metodologia Clinica nel 1969. Dal 1969 assistente ordinario presso la Cattedra di Patologia Speciale Medica e poi presso quella di Immunologia Clinica dell'Università di Firenze. E' stato nominato Professore di Ruolo per l'insegnamento di "Malattie Autoimmuni" nell'Anno Accademico 1982-83. Ha svolto attività didattica nel settore dell'Immunologia Clinica e poi nell'insegnamento della Semeiotica Medica presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Firenze, ove ha tenuto anche corsi post-universitari presso numerose Scuole di Specializzazione. Ha svolto intensa attività di ricerca nei settori dell'Asma Bronchiale, dell'Allergologia, dell'Autoimmunità, delle Nefropatie a patogenesi immunologica e di altre malattie da complessi antigene-anticorpo, delle epatopatie acute e croniche, delle vasculiti. E' autore di più di 230 pubblicazioni, oltre alla partecipazione con relazioni e comunicazioni a numerosi congressi nazionali e internazionali. Ha svolto attività assistenziale prevalentemente nel campo delle malattie allergiche, dell'asma bronchiale e delle malattie autoimmuni non organo specifiche. Negli studi sull'asma bronchiale si è occupato prevalentemente degli aspetti patogenetici dell'asma non allergico, con particolare riferimento ai criteri per la diagnostica differenziale, alla valutazione dell'importanza della broncoreattività aspecifica e alla definizione dell'intervento di meccanismi immunologici nella patogenesi dell'asma "intrinseco", con speciale attenzione alla eventuale presenza di fenomeni autoimmuni o di reazioni da complessi antigene-anticorpo. Oltre alle indagini nel settore dell'asma, hanno avuto rilievo internazionale le ricerche nel settore dell'autoimmunità anti-nucleare, delle epatopatie acute e croniche e delle vasculiti. Attualmente è Presidente della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Clinica.

Ho il piacere e l'onore di essere legato al Prof. Angelo Passaleva da una più che trentennale amicizia, risalente ai tempi in cui, giovane apprendista, frequentavo il mitico Istituto fiorentino diretto dal Prof. Mario Ricci per innalzare le mie conoscenze sugli allergeni e sulle IgE, scoperte pochi anni prima. Oggi il Prof. Angelo Passaleva è il Presidente della SIAIC (Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Clinica). Questa posizione è stata ricoperta per 17 anni (1969-1985) dal Prof. Umberto Serafini, che tutti ricordiamo come uno dei grandi maestri della allergologia italiana ed europea. Come è cambiata la SIAIC da allora ad oggi e, soprattutto, come è cambiato, se è cambiato, il modo di gestire una società scientifica?

Naturalmente tutto scorre, come affermava un antico filosofo greco, Eraclito, e tutto cambia con una rapidità che mai, prima dell'ultimo mezzo secolo, si era registrata. Particolarmente, come ben sai, nel settore della immunologia e allergologia, lo sviluppo delle conoscenze è stato enorme e incredibilmente veloce. Per fortuna c'è ancora una cosa che non cambia mai o almeno non così velocemente: l'amicizia. Quella che ci lega da molti anni, che ci ha consentito di scambiarci informazioni scientifiche, di scoprire i progressi del laboratorio da te diretto e anche di trovarci in sintonia su molti dei grandi temi della società in cui viviamo.

Anche la SIAIC è cambiata. Bisogna ricordare, prima di tutto, che alla fine degli anni sessanta la Società Italiana di Allergologia (allora si chiamava così) era composta da cultori della materia perché ancora non esistevano le Scuole di Specializzazione e il numero degli iscritti era relativamente

modesto. Come giustamente ricordi, da pochi anni si erano scoperte le IgE e si cominciarono a muovere soltanto i primi passi nelle conoscenze della biologia molecolare, dei mediatori cellulari, della genetica, della caratterizzazione degli allergeni e così via. Con il passare degli anni gli iscritti sono diventati prevalentemente specialisti con la qualifica e le competenze non solo di Allergologia, ma anche di Immunologia Clinica. La Società ha cambiato denominazione, è più che raddoppiato il numero dei soci e gli interessi scientifici e organizzativi si sono fatti via via più complessi e articolati.

Lo Statuto è stato ripetutamente aggiornato, con modifiche significative dal punto di vista dell'organizzazione societaria anche se le finalità, ovviamente, non sono cambiate. I Presidenti durano in carica tre anni e non sono rieleggibili, in pratica, almeno per i sei anni successivi. Per Statuto sono adeguatamente rappresentati nel Consiglio Direttivo gli allergologi del Sistema Sanitario Nazionale e, oltre ai docenti universitari, sono presenti un libero professionista, un rappresentante delle Sezioni Regionali e un rappresentante degli Istituti di Ricerca Scientifica.

La varia provenienza dei componenti il C.D. consente, a mio parere, una visione più complessiva dei problemi e quindi una conduzione della Società più rispondente ai bisogni formativi dei soci e più attenta alle esigenze organizzative dei Servizi di Allergologia e Immunologia Clinica.

A rendere più vivace l'attività della Società hanno fortemente contribuito le Sezioni Regionali, che sono ormai presenti in tutto il territorio nazionale. Il livello regionale, infatti, consente una più facile e attiva partecipazione degli associati oltre a favorire la conoscenza reciproca e lo scambio



di "buone pratiche".

Da alcuni anni si sta organizzando una sezione giovanile che, a mio parere, potrà contribuire a rinnovare e ammodernare ulteriormente il modo di condurre la Società.

Devo ricordare, da ultimo, che rispetto agli anni settanta le Società Scientifiche hanno compiti amministrativi e organizzativi più complessi tanto che è diventato quasi indispensabile avvalersi di segreterie tecniche professionali.

Chi sono gli allergologi? Un medico specialista si identifica di solito con le patologie di un distretto ben identificato. Nessuno si chiederà chi sono gli oculisti od i nefrologi, è così chiaro! Ma gli allergologi si occupano di patologie nasali, polmonari, dermatologiche, entrando spesso in conflitto di competenze con i relativi specialisti. Solo in pediatria è nata la figura dell'allergologo-pediatra, che fonde le due competenze. Negli altri campi restano i conflitti. Qual è la tua visione di questo problema?

L'Allergologia e, più in generale, l'Immunologia Clinica hanno raggiunto un grado di complessità tale da giustificare l'autonomia della materia e l'istituzione di Scuole di Specializzazione non solo in Italia, ma anche in molti paesi del mondo. Le conoscenze sui meccanismi patogenetici che sono alla base delle malattie allergiche sono ormai enormemente estese ed in continua evoluzione. È materialmente impossibile pensare che specialisti di organo o di apparati, i quali debbono avere conoscenze altrettanto complesse nell'ambito delle loro competenze specifiche, possano conoscere a fondo e provvedere all'aggiornamento continuo anche nel settore della Allergologia e Immunologia Clinica. Gli allergologi sono dunque specialisti che hanno una specifica e approfondita conoscenza dei meccanismi patogenetici che sono alla base delle malattie immuno-allergiche e quindi posseggono in modo appropriato anche le chiavi di lettura per la corretta interpretazione dei dati clinici, strumentali e di laboratorio ai fini di una diagnosi corretta e per l'impostazione terapeutica. Mi pare giusto pensare che lo specialista di organo o di apparato, di fronte al dubbio diagnostico debba affidare il paziente all'allergologo per l'inquadramen-

to etio-patogenetico e per le indicazioni terapeutiche. La situazione non è molto diversa neppure per gli allergologi pediatri in quanto anche in pediatria vi sono ormai tutte le altre specializzazioni di organo (Pneumologia Pediatrica, Gastroenterologia Pediatrica e così via!).

L'allergologo deve dunque svolgere una funzione di consulenza trasversale e a lui deve essere affidata la "gestione" del paziente quando si dimostra la natura allergica della malattia.

In questo senso i Servizi di Allergologia e Immunologia Clinica dovrebbero essere diffusamente attivati sul territorio e nelle strutture ospedaliere ed universitarie con responsabilità diretta affidata ad allergologi e immunologi clinici. Lo Stato investe molto, e giustamente, nella preparazione di specialisti, sarebbe un controsenso non utilizzarne adeguatamente le competenze acquisite!

L'immunoterapia specifica. I recenti Position Paper della WHO, le meta-analisi Cochrane ed un numero sempre crescente di studi controllati ed osservazionali dimostrano che essa è l'unica terapia causale delle malattie allergiche, che interrompe la "marcia allergica" prevenendo le multisensibilizzazioni e l'evoluzione della rinite in asma. Per quanto riguarda la sicurezza, come ben sappiamo, i nuovi vaccini sublinguali sono praticamente esenti dal rischio di reazioni sistemiche ed anafilattiche. Vediamo come vanno le cose in Italia. Abbiamo circa 57 milioni di abitanti, il che vuol dire che, calcolando una prevalenza dell'allergia del 15-20%, gli allergici sono circa 10 milioni. I pazienti che fanno l'immunoterapia specifica in Italia sono circa 200.000, corrispondenti al 2%. Perché così pochi? Non ti chiediamo una risposta definitiva, che probabilmente non è possibile, ma un aiuto ad analizzare il problema.

Concordo totalmente con le tue premesse e con la tua analisi. Credo che le possibili risposte alla tua domanda siano molteplici e certamente non definitive.

Ritengo, in primo luogo, che vi sia ancora un certo livello di prevenzione, specialmente da parte dei medici meno giovani, verso l'immunoterapia specifica che, per moltissimi anni, è stata praticata per via

iniettiva, con tutti i problemi (peraltro quasi mai importanti e neppure frequenti, ma fastidiosi), che spesso preoccupavano paziente e medico.

Vi è stato, inoltre, fino ad almeno una ventina di anni fa, un certo grado di inapproprietezza nella prescrizione di "vaccini", con conseguente insuccesso della terapia iposensibilizzante. Tutto questo è attualmente superato, ma rimane ancora la tendenza, per i motivi sommariamente ricordati, a scoraggiare l'uso del trattamento "vaccinico".

Va aggiunto che la disponibilità di antistaminici sempre più efficaci e con scarsi o nulli effetti collaterali e l'uso di steroidi per via inalatoria o di broncodilatatori ad azione prolungata inducono ad usare questi farmaci, evitando la terapia iposensibilizzante, specialmente nelle forme allergiche più lievi.

Va ricordato infine, ma non come causa meno rilevante, che la stessa pubblicazione del Ministero della Salute "Guida all'uso dei farmaci" si esprime in modo assai negativo rispetto all'immunoterapia specifica e alla validità dei test cutanei ed asserisce, inoltre, che gli estratti iposensibilizzanti "non sono in commercio in Italia". Non si fa alcun cenno, infine, alla terapia iposensibilizzante per via orale, che è quella attualmente più diffusa, sicura ed efficace.

Il timore che in seguito ad eventuali effetti collaterali possano sorgere problemi medico-legali (anche in relazione a quanto asserito nella pubblicazione del Ministero) è un ulteriore fattore che induce a non incoraggiare il ricorso alla immunoterapia specifica. Nonostante le proteste reiterate, anche da parte della SIAIC, le affermazioni erranee e fuorvianti della "Guida all'uso dei farmaci" non sono state modificate.

Se queste valutazioni sono corrette sono anche ovvie le azioni da intraprendere da parte delle Società Scientifiche e dell'Industria per invertire la tendenza, nell'interesse primario dei pazienti.

Dieci anni fa, sulle pagine di questa stessa rivista, tu ci hai gentilmente concesso un'intervista sulla Aerobiologia, e sui suoi rapporti con l'Allergologia. Qual è oggi lo stato di questa disciplina?

Le ricerche di Aerobiologia sono sempre assai importanti per gli allergologi. Ricor-



do che la sola positività dei test cutanei o di quelli *in vitro* non autorizza la diagnosi di malattia allergica se non si dimostra anche la presenza dell'allergene nell'ambiente di vita del paziente. Così è stata possibile, ad esempio, la individuazione di "nuove pollinosi" in Italia.

Attualmente la rete di campionamento aerobiologico italiana, collegata con la rete europea, è in grado di individuare un numero assai elevato di specie polliniche e si è molto ampliato il numero di spore fungine riconoscibili sui nastri dei campionatori volumetrici.

Ricordo, inoltre, che in seguito alla disponibilità di un'ampia serie di campionamenti succedutisi nel giro di numerosi anni, confrontati con i dati meteorologici relativi a ciascuna zona di rilevazione, è stato possibile costruire un modello sufficientemente attendibile per la formulazione di previsioni relative alla polluzione pollinica e sporologica in singole aree. L'utilità pratica di questi dati, che vengono resi noti settimanalmente, è evidente. Ma i rilievi aerobiologici sono altrettanto importanti, ad esempio, per valutare l'efficacia dell'immunoterapia specifica o di altre te-

rapie o per individuare le specie arboree più idonee ad essere utilizzate come arredo urbano.

A questo proposito ricordo che la SIAIC, in collaborazione con la Associazione Italiana di Aerobiologia, ha inviato agli amministratori delle Regioni e dei principali Comuni italiani una pubblicazione nella quale sono elencate le specie che hanno pollini entomofili o la cui allergenicità è irrilevante e quindi utilizzabili preferibilmente per adornare parchi o viali cittadini.

(v. articolo Prof. Frenguelli, questo fascicolo p. 29)



L'IMMUNOTERAPIA SUBLINGUALE PER LA RINITE ALLERGICA: REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI

Sublingual immunotherapy for
allergic rhinitis: systematic review
and meta-analysis

WILSON DR¹ - LIMA MT² - DURHAM SR²

¹University Hospital Birmingham NHS Trust,
Birmingham, UK

²Upper Respiratory Medicine,
Imperial College London,

School of Medicine at the National Heart
and Lung Institute,
London, UK

ALLERGY 2005;60:4-12

Premesse. Questo di Wilson, Lima e Durham è un articolo di revisione e meta-analisi della letteratura che prende in considerazione tutti gli studi clinici randomizzati, controllati verso placebo ed eseguiti secondo metodologia "doppio cieco" (n.d.r.: quella in cui né il medico né il paziente sono a conoscenza del trattamento assunto da ogni singolo soggetto incluso nello studio) in pazienti con rinite allergica sottoposti a immunoterapia per via sublinguale (SLIT) pubblicati fino al 2002.

La rinite allergica è una condizione clinica caratterizzata da starnuti, rinorrea, naso chiuso e prurito agli occhi che è in continuo aumento negli ultimi due decenni, particolarmente nei paesi occidentali dove a oggi è arrivata a colpire il 20% circa della popolazione adulta. Si conoscono due forme di rinite allergica: quella stagionale (detta anche "febbre da fieno") causata prevalentemente da pollini e muffe e quella perenne in cui principali responsabili sono l'acaro e la forfora degli animali domestici. L'immunoterapia specifica, somministrata dal medico specialista per via iniettiva a intervalli inizialmente settimanali e poi mensili, si è dimostrata efficace sia nel curare i sintomi della rinite che nel prevenire le sue complicanze a distanza quali la poliposi nasale e l'asma. Tuttavia essa, oltre a essere poco confortevole per i pazienti, non è scevra di effetti collaterali anche gravi sebbene rari e, pertanto, negli ultimi 15 anni, sono state sviluppate, sperimentate e impiegate in clinica nuove

e più sicure vie di somministrazione. Attualmente quella più largamente utilizzata è la via sublinguale che nel documento "ARIA" del 2002 sulla rinite allergica è stata definita "una valida alternativa all'immunoterapia tradizionale".

Obiettivi della meta-analisi. Si è inteso valutare con questa meta-analisi l'efficacia della SLIT in confronto al placebo, sia in termini di riduzione dei sintomi e/o dei farmaci in uso per la rinite (mediante l'utilizzo di appositi punteggi) che in termini di variazione dei parametri immunologici serici (es.: anticorpi IgE e IgG) e di risposta degli organi bersaglio (naso, occhi, cute) alla somministrazione dei singoli allergeni, nonché della incidenza di effetti collaterali.

Metodiche di esecuzione della ricerca. La ricerca dei lavori clinici da analizzare è stata effettuata utilizzando le seguenti banche dati: "The Cochrane Controlled Clinical Trial Register", MEDLINE, (1966-2002), EMBASE (1974-2002) e Scisearch (fino al 2002) e impiegando i termini "rinite" o "febbre da fieno" e "immunoterapia" o "desensibilizzazione" e "sublinguale". Gli studi effettuati su pazienti affetti solo da asma sono stati esclusi dalla ricerca, così come gli abstract.

Analisi dei dati. I dati ricavati dagli studi selezionati sono stati inseriti in un software denominato Rev Man 4.1 che viene abitualmente impiegato per l'effettuazione di analisi statistiche complesse. Per uniformare le diverse modalità di raccolta dei dati utilizzate nei vari studi, l'analisi è stata eseguita utilizzando il metodo delle differenze medie standardizzate (SDM), che esprime la differenza tra i pazienti assegnati all'immunoterapia e al placebo in termini di unità della deviazione standard aggregata.

Al fine di ottenere statistiche riassuntive sull'efficacia globale della SLIT, presentate come SDMs con il 95% di intervallo di confidenza, sono stati utilizzati dei modelli di effetto casuale. Test del chi quadrato sono stati impiegati per valutare l'eterogeneità esistente tra i vari studi con un valore di $p < 0,05$ a indicare l'esistenza di differenze statisticamente significative tra gli studi. Prima di effettuare l'analisi dei dati sono stati proposti i seguenti confronti tra sottogruppi:

- 1) allergeni stagionali verso allergeni perenni
- 2) bambini verso adulti
- 3) dosaggio dell'allergene maggiore ($< 5 \mu\text{g}$ verso $5-20 \mu\text{g}$, sulla base delle linee-guida WHO)
- 4) durata della SLIT (< 6 mesi verso $6-12$ mesi verso > 12 mesi)
- 5) SLIT "spit" (o "sputata") verso SLIT "swallow" (o "deglutita").

Ogni qualvolta si è ritenuto che fosse opportuno farlo, sono state eseguite analisi ulteriori in relazione ai sottogruppi.

Descrizione degli studi. Sono state inizialmente identificate 78 pubblicazioni. Di queste, ne sono state selezionate, in un primo momento, 33. Otto sono state poi escluse perché gli studi in questione non erano randomizzati e/o controllati verso placebo o immunoterapia iniettiva o erano duplicazioni di lavori già pubblicati, e altre 3 perché non sono state ottenute sufficienti informazioni dagli autori in merito ai dati dubbi o mancanti. Alla fine la meta-analisi è stata effettuata su 22 pubblicazioni. La maggior parte di queste consideravano un solo allergene: acaro (6), graminacce (5), *Parietaria* (5), olivo (2) ambrosia (1), gatto (1), alberi (1), cipresso (1). In cinque studi sono stati arruolati esclusivamente bambini. In 20 studi la SLIT è stata somministrata in gocce (in tre studi queste venivano poi sputate) mentre in due studi la SLIT è stata somministrata in compresse. La durata della fase di mantenimento e del periodo di *follow-up* variava largamente da studio a studio, essendo questa in linea di massima più breve laddove lo studio era condotto in pazienti con allergeni di tipo stagionale. In 8 studi questa era inferiore a 6 mesi, in 10 variabile da 6 a 12 mesi ed in 4 superiore ai 12 mesi. Non è stato invece possibile determinare, per la maggior parte degli studi, la dose complessiva di allergene somministrato, espressa in termini di μg di allergene maggiore.

Risultati. Tutti i 22 studi considerati hanno utilizzato, come *endpoint* primari, il punteggio relativo all'eventuale riduzione dei sintomi (*symptom score*) e dei farmaci (*medication score*). Di questi ne sono stati tuttavia analizzati solo 21, per un totale di 959 pazienti (484 SLIT e 475 placebo) in quanto uno studio non era controllato verso placebo ma verso immunoterapia



iniettiva. Nel complesso si è osservata una significativa riduzione sia nel punteggio dei sintomi (SMD: -0,42; intervallo di confidenza: da -0,69 a -0,15; $p = 0,002$) che in quello dei farmaci [SMD: -0,43 (-0,63, -0,23); $p = 0,00003$] in seguito all'impiego della SLIT, sebbene sia emersa una considerevole eterogeneità dei risultati tra i vari studi, in gran parte attribuibile al differente sistema di computo dei punteggi suddetti utilizzato nei diversi studi. Nessuna delle analisi eseguite sui sottogruppi summenzionati, inclusa quella relativa ai bambini (che includeva tuttavia solo 218 soggetti), ha permesso di evidenziare un particolare o significativo beneficio fornito dalla SLIT in confronto al placebo. Non è stata riscontrata neppure una evidente correlazione tra durata della SLIT ed efficacia del trattamento.

Considerazioni conclusive. Sebbene non possa essere del tutto esclusa la possibilità che alcuni studi con esito negativo possano non essere stati pubblicati, e pur considerando l'esistenza di una certa eterogeneità dei risultati tra i vari studi, probabilmente attribuibile alla differente durata degli stessi, ai diversi allergeni considerati e alla diversa età dei soggetti arruolati, tuttavia la meta-analisi qui descritta risulta essere ben strutturata e condotta in maniera metodologicamente corretta. Il punteggio sulla severità dei sintomi era riportato in tutti i 21 studi analizzati, mentre quello sull'impiego dei farmaci in 17 studi. I risultati della stessa confermano in maniera inequivocabile l'efficacia clinica della SLIT nei pazienti affetti da rinite allergica. Non si può dire altrettanto, invece, quando si considerano i singoli sottogruppi. In nessuno di questi infatti è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra SLIT e placebo. Per quanto concerne la durata della terapia, sembra emergere che una durata superiore ai 12 mesi possa garantire una maggiore efficacia della stessa. Tuttavia gli studi con durata superiore ai 12 mesi sono solo 4, troppo pochi perché possa evidenziarsi una differenza statisticamente significativa tra i risultati di questi ultimi e quelli di durata inferiore. Lo stesso si può dire anche per quanto concerne la dose complessiva di allergene somministrata, espressa in μg di allergene maggiore, a causa delle scarse informazioni riportate

al riguardo dai diversi autori. Inoltre, i dati relativi agli *endpoint* secondari, quali i parametri immunologici e la risposta degli organi bersaglio alla somministrazione dei singoli allergeni, sono stati molto più difficili da analizzare, in quanto non tutti gli studi li riportavano (solo 16 su 21). Di particolare importanza, nonché rassicurante, è invece il dato che nessuno degli studi considerati dalla meta-analisi abbia riportato significativi effetti collaterali durante la SLIT, né reazioni di tipo sistemico. Tale riscontro, in aggiunta al fatto di poter assumere la terapia personalmente al proprio domicilio in assoluta sicurezza, rende pertanto la SLIT una valida alternativa, se non addirittura un superamento, dell'immunoterapia iniettiva e un utile complemento terapeutico ai farmaci antiallergici dei quali riduce inoltre, in una certa qual misura, la necessità.

EFFICACIA DELL'IMMUNOTERAPIA SUBLINGUALE COSTAGIONALE CON ALLERGOIDE MONOMERICO NELL'ALLERGIA A POLLINE DI CUPRESSACEE.

Dati preliminari

Efficacy of sublingual coseasonal
immunotherapy with a monomeric
allergoid in cupressaceae pollen allergy.
Preliminary data

ARIANO R* - PANZANI R-C°
MISTRELLO G**

* U.O. Medicina Generale,
Ospedale di Bordighera,
ASL n° 1 Imperiese, Italy

° Centre de recherches en Allergologie,
Marseille, France

** Lofarma SpA, Milano, Italy

EUR ANN ALLERGY CLIN IMMUNOL
2005;37:103-108

La pollinosi causata dall'inalazione di polline di cupressacee è in aumento soprattutto nell'area mediterranea, ciò è dovuto in parte all'aumentata presenza di queste piante e in parte alle modificazioni dei pollini indotte dall'inquinamento. Gli autori hanno valutato l'attività in vivo dell'

estratto di *Cupressus arizonica* sia nella forma nativa che in quella modificata, hanno valutato anche la tollerabilità e l'efficacia dell'estratto modificato (allergoide monomero) nell'allergia al cipresso. Sono stati selezionati 30 pazienti sofferenti di rinocongiuntivite e/o asma da polline di cipresso con prick test, Rast e test di provocazione nasale positivi.

Venti pazienti sono stati assegnati al trattamento attivo e 10 al trattamento placebo. Ai pazienti è stato chiesto di compilare un foglio-diario con i sintomi accusati e i farmaci assunti. Il trattamento attivo consisteva nella somministrazione oromucosale di soluzione acquosa in gocce: immunoterapia specifica sublinguale (SLIT) di estratto modificato di cipresso, il gruppo placebo aveva la soluzione acquosa ma senza estratto modificato di cipresso. Il trattamento è stato somministrato prestagionalmente con uno schema a induzione rapida e continuato costagionalmente.

Il gruppo trattato con placebo era dotato della terapia farmacologica standard da usare al bisogno: antistaminici orali o locali, corticosteroidi orali o locali, cromoni locali. Questo è quanto viene scritto nell'articolo, forse è meglio dire che: "tutti i pazienti avevano le indicazioni per la terapia farmacologica standard da usare al bisogno: antistaminici orali o locali, corticosteroidi orali o locali, cromoni locali". Gli *scores* sintomi e farmaci erano raccolti prima dell'inizio dell'immunoterapia (marzo 2002) e dopo l'immunoterapia (marzo 2003). I risultati ottenuti indicano che dopo la SLIT il gruppo dei trattati aveva avuto una significativa diminuzione dei sintomi rispetto al gruppo di controllo ed anche una significativa riduzione del consumo dei farmaci. Il confronto tra il test di provocazione nasale fatto prima e dopo la SLIT ha dimostrato un incremento significativo della soglia di scatenamento nel gruppo dei trattati ed è risultato significativo anche il confronto tra i due gruppi. Tutti i pazienti hanno terminato lo studio e durante il trattamento non si sono verificati effetti collaterali sistemici o locali. Questo studio ha dimostrato la buona tollerabilità ed efficacia del trattamento dell'allergia respiratoria da cupressacee con immunoterapia sublinguale con allergoide monomero in gocce di *Cupressus arizonica*, seguendo uno schema di somministrazione pre- e co-stagionale.



INDAGINE POST-MARKETING SULLA SICUREZZA DELL'IMMUNOTERAPIA SUBLINGUALE IN BAMBINI AL DISOTTO DEI 5 ANNI DI ETÀ

Post-marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years

DI RIENZO V* - MINELLI M^o
MUSARRA A** - SAMBUGARO R^o
PECORA S^o - CANONICA GW***
PASSALACQUA G***

* Clinica Villa Benedetta, Rome

^o Internal Medicine Unit, ASL1, Lecce

** Allergy Unit, National Healthcare, Reggio Calabria

^o Pediatric Allergy Unit, National Healthcare, Pavia

*^o ALK-Abellò, Lainate, Milan

*** Allergy & Respiratory Diseases, DIMI, University of Genoa, Italy

CLIN EXP ALLERGY
2005;35:560-564

In Europa l'immunoterapia sublinguale (SLIT) è ormai in uso da più di 10 anni e la sua efficacia e sicurezza sono ormai riconosciute.

L'età inferiore a 5 anni è sempre stata considerata un limite per l'immunoterapia, ma non ci sono sufficienti studi che provino la sicurezza della SLIT anche nei bambini.

Gli autori hanno condotto uno studio di *post-marketing surveillance* in bambini dai 3 ai 5 anni per valutare il profilo di sicurezza della SLIT in gocce.

Lo studio è stato condotto con un preparato commerciale, con differenti allergeni e utilizzando vari schemi di somministrazione. Il periodo di osservazione è stato di 2 anni \pm 1 mese.

Durante la SLIT, i genitori dovevano compilare una carta-diario registrando ogni possibile effetto collaterale correlato alla somministrazione dell'immunoterapia. Prick test e RAST sono stati fatti all'inizio del trattamento e dopo 2 anni. Nell'indagine sono stati coinvolti bambini sofferenti di asma e/o rinocongiuntivite da almeno un anno.

In genere la SLIT era somministrata per un solo allergene, ma un certo numero di pazienti ha utilizzato 2 estratti.

Tutti i bambini hanno ricevuto un'appro-

priata terapia farmacologica per il controllo dei sintomi.

Risultati. Nell'indagine sono stati inclusi 126 bambini, 76 avevano rinite e asma, 34 avevano solo rinite, 16 avevano solo asma.

Nella fase iniziale di incremento 108 pazienti hanno seguito lo schema di somministrazione tradizionale: una somministrazione giornaliera per 30 giorni, mentre 18 hanno seguito quello abbreviato: due somministrazioni giornaliere per 15 giorni. La fase di mantenimento prevedeva 3 dosi settimanali di 5 o 7 gocce.

In totale sono stati riportati 9 effetti collaterali in 7 pazienti (5,6% dei pazienti). Due degli episodi erano locali (prurito orale) e 7 sistemici con il coinvolgimento del tratto gastrointestinale. In un bambino c'è stata risoluzione dei dolori addominali senza alcun intervento medico o di aggiustamento del dosaggio. Nei rimanenti casi il dolore addominale era accompagnato da diarrea, in questi casi si è suggerita la SLIT-spit e i problemi sono scomparsi senza interrompere il trattamento. Tutti gli effetti collaterali si sono verificati nella fase di incremento. Non si è notata alcuna correlazione tra effetti collaterali e allergene e nemmeno tra gli schemi di somministrazione e i centri coinvolti. La percentuale di effetti collaterali riscontrata è risultata analoga a quella riscontrata in altri studi. I risultati ottenuti nello studio confermano che la SLIT alle dosi indicate è sicura nei bambini con età inferiore ai 5 anni, confermando i risultati osservati nella pratica clinica.

E' importante ricordare che nei bambini piccoli una corretta diagnosi di allergia fatta dallo specialista deve giustificare il rischio/beneficio dell'immunoterapia e che l'immunoterapia in generale può avere una migliore riuscita se data agli inizi della malattia, perché può prevenire lo sviluppo di asma.

RINITE ALLERGICA E CONCOMITANTE ASMA IN UNA INDAGINE SU GIOVANI ADULTI IN ITALIA

Allergic rhinitis and asthma comorbidity in a survey of young adults in Italy

BUGIANI M¹ - CAROSSO A¹
MIGLIORE E¹ - PICCIONI P¹ - CORSICO A²
OLIVIERI M³ - FERRARI M⁴ - PIRINA P⁵
DE MARCO R⁶
on behalf of ISAYA (ECRHS Italy) Study Group

¹ Unit of Pneumology NHS-CPA-ASL 4, Turin

² Division of Respiratory Diseases, IRCCS Policlinico S. Matteo, University of Pavia

³ Unit of Occupational Medicine,

Department of Medicine and Public Health, University of Verona

⁴ Unit of Internal Medicine,

Department of Biomedical

and Surgical Sciences,

University of Verona

⁵ Department of Respiratory Disease, University of Sassari

⁶ Unit of Epidemiology and Medical Statistics,

Department of Medicine and Public Health,

University of Verona, Italy

ALLERGY 2005;60:165-170

Studi epidemiologici sono da tempo condotti con l'intento di evidenziare la natura e la frequenza della correlazione tra asma e rinite allergica e non allergica. Il quadro finora emerso è che circa l'80% dei soggetti asmatici soffre anche di Rinite Allergica (RA) mentre il 38% massimo degli individui con RA può manifestare asma. E' inoltre noto che la rinite è un fattore di rischio per lo sviluppo dell'asma anche nei soggetti non allergici e che, come sostengono alcuni autori, asma allergico e RA possono essere considerati manifestazioni della stessa patologia.

A supporto di tali risultati, il presente lavoro si propone come la più ampia indagine epidemiologica finora svolta in Italia in una popolazione di giovani adulti, mirata a misurare la comorbilità di RA e asma e volta a valutare l'eventuale presenza di comuni fattori di rischio.

L'indagine, diretta dall'*Italian Study of Asthma in Young Adults (ISAYA)*, è stata condotta tra il febbraio del 1999 ed il giugno del 2000, in otto regioni italiane, su una popolazione di 3000 persone, di età com-



presa tra i 20 ed i 44 anni (con un rapporto di 1:1 tra uomini e donne). I soggetti sono stati classificati in persone asintomatiche, affette da RA, asma, o entrambe le patologie, sulla base delle risposte da loro fornite alle domande di un questionario riguardante la storia passata e presente, le manifestazioni asmatiche, di rinite o simil-asmatiche, e dati personali quali età, sesso, professione, abitudini (fumatore o non) e percezione dell'inquinamento atmosferico.

Vera innovazione dell'indagine è l'analisi statistica dei dati ottenuti. Si tratta infatti dell'uso di un sofisticato ed efficace modello statistico (denominato MLRM ossia "Multinomial Logistic Regression Model") che ha permesso di valutare simultaneamente l'effetto dei fattori di rischio per ogni condizione, sia separatamente, sia congiuntamente, evitando l'errore sistematico nella valutazione dei fattori di rischio comuni. Grazie ad un simile approccio analitico, è stato quindi possibile stimare la covarianza tra RA e asma, e le diverse categorie (età, sesso, ecc.), prevenendo l'errore sistematico dovuto alla non assoluta indipendenza di asma e rinite.

Ne è emerso che, nel campione considerato (costituito dal 76% degli intervistati, con età media di 33 anni e per il 49,1% rappresentato dal sesso femminile) la percentuale di individui con RA corrisponde al 18,7%.

Inoltre circa il 60% degli asmatici soffre anche di RA e chi è affetto da RA corre un rischio otto volte superiore rispetto agli asintomatici di soffrire di asma. In accordo con studi precedenti, è stato evidenziato che i sintomi dell'asma possono essere mimati da quelli della rinite e che la RA gioca un ruolo causale nell'insorgenza dell'asma.

La dimostrazione che i soggetti più adulti corrono un rischio minore di soffrire di RA, asma o entrambi, è in accordo con altri studi, nonostante dati contrastanti di alcuni altri autori. Lo studio condotto ha inoltre mostrato che i fumatori corrono un maggior rischio di soffrire di asma rispetto ai non fumatori, ma un minor rischio di essere colpiti da RA, da sola o in associazione con l'asma. Inoltre il rischio di RA non associata all'asma appare più alto nelle classi sociali più elevate. La panoramica potrà ulteriormente ampliarsi se, come propongono gli autori, la loro indagine sarà

utilizzata come mezzo per formulare ipotesi per un prossimo lavoro, basato su un questionario ancor più ricco ed articolato, e sui test diagnostici da tempo impiegati nella valutazione di molteplici reazioni allergiche.

SICUREZZA DELL'IMMUNOTERAPIA SUBLINGUALE CON ALLERGOIDE MONOMERICO IN BAMBINI MOLTO PICCOLI

Safety of sublingual immunotherapy
with a monomeric allergoid
in very young children

AGOSTINIS F - TELLARINI L
CANONICA GW* - FALAGIANI P
PASSALACQUA G*

* Allergy and Respiratory Diseases
Department of Internal Medicine
University of Genoa,
Italy

ALLERGY 2005;60:133

Ad oggi, l'immunoterapia specifica (ITS), stando a quanto affermano le Linee Guida e i "Position Paper" sull'argomento, è ufficialmente controindicata nei bambini di età inferiore ai 5 anni.

Ultimamente, tuttavia, con l'avvento dell'ITS sublinguale (SLIT) le cose stanno un po' cambiando. Infatti, essendo quest'ultima assolutamente priva di effetti collaterali sistemici gravi, quali lo shock anafilattico o le crisi broncocostrittive importanti, di assai facile assunzione e, fattore non trascurabile, non dolorosa per il paziente, il suo impiego prima dei 5 anni sta cominciando ad essere preso in seria considerazione da diversi allergologi e medici pediatri.

Tale pratica potrebbe infatti rivelarsi estremamente utile al medico specialista per prevenire in tempo l'insorgenza di nuove sensibilizzazioni nonchè l'evoluzione della "marcia allergica", ossia del passaggio da dermatite atopica e/o rinite ad asma.

D'altra parte l'esperienza clinica al riguardo è ancora piuttosto limitata e anche gli studi che valutano in maniera sistematica la sicurezza e l'efficacia della SLIT somministrata così precocemente sono ancora

pochi.

Di recente è stato pubblicato su Allergy un lavoro condotto dal Dr. Agostinis e colleghi che hanno esaminato la sicurezza e la tollerabilità della somministrazione sublinguale dell'allergoide monomero in gocce (Lais®, Lofarma SpA, Milano) in 33 bambini di età variabile da 1 anno e 11 mesi a 3 anni e 10 mesi (età media 3 anni e 2 mesi), affetti da asma lieve o persistente o da rinite persistente.

I soggetti avevano un prick test positivo per almeno uno dei seguenti allergeni: acaro, graminacee, *Parietaria*, olivo, gatto e cane.

Lo schema di trattamento prevedeva una fase iniziale della durata di 3 settimane seguita da una di mantenimento. La durata media del *follow-up* era di circa 22 mesi (range 1-3 anni) per un numero complessivo di 25.200 dosi somministrate.

Nel complesso la SLIT è stata ben tollerata e si è dimostrata essere del tutto sicura, sebbene la casistica non particolarmente numerosa non autorizzi a trarre in merito conclusioni definitive.

Le poche reazioni avverse rilevate sono state di lieve entità. In due bambini (5% dei pazienti trattati, 0,071 per 1000 dosi) si è avuto un episodio di dolore addominale durante la fase di mantenimento.

In entrambi i casi è stato sufficiente aggiustare temporaneamente il dosaggio. La ragione che ha determinato più frequentemente una mancata assunzione della dose è stata la dimenticanza causale o l'occorrenza di episodi febbrili.

Per quanto concerne l'efficacia, la valutazione dei genitori sulla terapia è stata la seguente: in 21 dei 33 bambini trattati è stato riscontrato un deciso miglioramento della patologia allergica, in 4 si è avuto un leggero miglioramento mentre in 2 nessun miglioramento.

I dati esposti ci autorizzano ad essere fiduciosi in merito alla possibilità di somministrare la SLIT a bambini di età inferiore ai 5 anni in assoluta tranquillità. In considerazione del fatto che l'immunoterapia specifica è l'unico trattamento causale dell'allergia in grado peraltro di rallentare la progressione della stessa, ciò non può che rappresentare un vantaggio sia di carattere sanitario che economico tanto per il paziente, quanto per il medico curante e la società in generale.



ASSENZA DI SENSIBILIZZAZIONE DE NOVO ALLA TROPOMIOSINA IN UN GRUPPO DI PAZIENTI ALLERGICI ALL'ACARO TRATTATI CON IMMUNOTERAPIA ACARO-SPECIFICA

Lack of *de novo* sensitization to tropomyosin in a group of mite-allergic patients treated by house dust mite-specific immunotherapy

ASERO R

Ambulatorio di Allergologia,
Clinica San Carlo, Paderno Dugnano, Milano

INT ARCH ALLERGY IMMUNOL
2005;137:62-65

Il presente lavoro pone l'accento su un aspetto finora poco considerato ma di notevole importanza per il benessere del paziente.

L'aspetto preso in considerazione è l'eventualità che un paziente sottoposto ad ITS per allergia ad allergeni aerodispersi possa sviluppare, per fenomeno di cross-reazione, una sensibilizzazione *de novo* nei confronti di proteine allergeniche contemporaneamente presenti anche in altri prodotti, generalmente alimenti, che lo stesso paziente può normalmente consumare senza manifestare reazioni allergiche. Più precisamente l'autore ha valutato se una ITS per acari potesse o meno indurre nei pazienti una sensibilizzazione alla tropomiosina del gamberetto.

Come è noto la presenza di tropomiosina, uno degli allergeni più rilevanti del gamberetto, è stata riscontrata anche negli acari. Tale proteina è di tipo costitutivo essendo presente nell'apparato muscolare degli invertebrati in genere. L'autore osserva che pur essendo tale proteina presente nell'estratto di acari usato nella ITS, la somministrazione dello stesso per tre anni non ha indotto nei 31 pazienti trattati alcuna sensibilizzazione *de novo* al gam-

beretto come dimostrato dalla negatività sia al prick che al test di provocazione orale con estratto specifico.

L'autore conclude affermando che pur non potendo escludere la possibilità che in pazienti sottoposti a terapia ITS per acari si possa verificare una esacerbazione dei sintomi allergici al gamberetto ovvero ad alimenti contenenti tropomiosina quando tale allergia è preesistente all'impiego della stessa, il rischio che questo fenomeno possa accadere in pazienti che, al contrario, non presentano tale ipersensibilità all'inizio della ITS, è da considerarsi improbabile.

IL SISTEMA IMMUNITARIO UNIFICATO: MECCANISMI DELLA INTERAZIONE APPARATO RESPIRATORIO - NASOBRONCHIALE NELLE MALATTIE ALLERGICHE DELLE VIE AEREE

The unified immune system: respiratory tract-nasobronchial interaction mechanisms in allergic airway disease

BRAUNSTAHL GJ

Department of Pulmonary Medicine, Erasmus
Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

J ALLERGY CLIN IMMUNOL 2005;115:142-148

La rinite allergica e l'asma si presentano spesso contemporaneamente.

I dati clinici, patofisiologici ed epidemiologici sono così convincenti che il concetto "una via aerea - una sola malattia" è ormai generalmente accettato. Fattori genetici, ambientali contribuiscono all'espressione clinica delle malattie allergiche.

Le manifestazioni cliniche della sindrome atopica possono variare nel corso della vita e dipendere da interazioni complesse tra naso, polmoni, cute e tratto gastro-inte-

stinale.

Nelle interazioni naso-bronchiali tre vie sono coinvolte: respiratoria, neurale e circolatoria.

Non sembra necessario un contatto diretto tra l'allergene e la mucosa per scatenare l'infiammazione allergica. Un movimento delle cellule infiammatorie, un incremento delle citochine e delle molecole di adesione ai siti mucosali può indurre la captazione di queste cellule nei tessuti.

Il sistema circolatorio che coinvolge il torrente ematico, il tessuto linfoide associato alla mucosa e il midollo spinale sostengono un ruolo importante nella comunicazione tra gli organi bersaglio della malattia atopica. Rimane però da chiarire se l'infiammazione allergica dipende dal contatto locale dell'allergene oppure se risulti da uno stato di iperreattività preesistente al successivo instaurarsi di una malattia allergica.

Coinvolgimento gastrointestinale: come sappiamo il polmone e l'intestino fanno parte di un sistema mucosale comune, in continua interazione.

Sia la sensibilizzazione atopica che l'asma si verificano spesso in pazienti con malattie intestinali infiammatorie e colite ulcerativa.

L'infiammazione eosinofila dell'esofago, stomaco e intestino tenue è stata associata con manifestazioni allergiche simultanee nelle vie respiratorie.

Quali possono essere i meccanismi alla base di questa infiammazione intestinale nell'asma e nella atopia? Sono state formulate varie ipotesi tra le quali:

- l'inalazione di un allergene può comportare l'ingresso di una sua quota rilevante nell'intestino;
- l'infiammazione della mucosa intestinale può indurre un flusso di cellule infiammatorie dai bronchi all'intestino;
- infine le anomalie patologiche della mucosa intestinale sono probabilmente correlate ad una disfunzione primaria del sistema mucoso immune.



IL CONSENSO INFORMATO NELLA PRATICA ALLERGOLOGICA

Condizionamento dell'attività medica o simbolo di civiltà e di rispetto dell'utente?

A cura del Gruppo di Lavoro Consenso Informato
della Rete Regionale Piemontese di Allergologia
RENATO PELLEGRINO (coordinatore)*

AURELIA CAROSSO** - MARIA ADELE MOSCHELLA° - ANNA PERINO°°
MAURIZIO GALIMBERTI°°° - LUIGI LA ROSA***

* ASL TO 3 - ** ASL TO 4 - ° ASL 14 Omegna - °° ASO "S. Luigi" - Orbassano
°°° ASO "Maggiore della Carità" - Novara - *** ASL 13 Novara

Il rapporto medico-paziente, al di fuori dell'ipotesi in cui il trattamento è imposto o autorizzato dalla legge, è basato sulla libera scelta della persona di sottoporsi ad indagini e a terapie mediche. Tale intenzione deve essere espressa dal paziente ed è dovere del medico rispettarne la volontà e la *privacy*.

Il consenso informato è dunque un processo attraverso il quale viene fornita al paziente una informazione tanto completa da consentirgli di partecipare alle scelte relative al miglioramento della sua salute. Tale processo è necessariamente un modo di comportarsi, caratterizzato da informazioni continue ed adeguate, che deriva dalle leggi e dall'etica medica. Norberto Bobbio afferma, nel volume "L'età dei diritti", che l'evolvere del rapporto tra pubblica amministrazione e diritti del cittadino è uno degli indicatori del progresso storico.

In effetti, storicamente, la nascita del consenso informato è legata all'evoluzione della società e dei diritti civili del cittadino.

11 marzo 1914 - USA - Caso 'Slohen-dorff v. New York Hospital': Ogni essere umano adulto e capace ha il diritto di determinare cosa debba essere fatto per il suo corpo. Un chirurgo, che esegue un'operazione senza il consenso del paziente, commette una violenza personale. Nasce il concetto di 'consent' = "consenso"

1957 - USA - Caso 'Salgo v. Leland Stan-

ford Jr University Board of Trustees'; Corte d'Appello della California: "Il medico può essere ritenuto responsabile delle conseguenze dannose riportate dal paziente, in seguito all'intervento, qualora precedentemente non lo abbia adeguatamente informato". "Un medico-chirurgo non può intervenire su un paziente né curarlo in alcun modo se prima non si è premurato di informarlo di ogni fatto che sia necessario a formare la base di un intelligente consenso del paziente stesso al trattamento proposto".

Il medico-chirurgo ha per legge due doveri nei confronti dell'assistito:

- Il primo è quello di rivelargli quanto attiene alle modalità e agli effetti dell'intervento.
- Il secondo è quello di ottenere da questi un 'informed consent', cioè un "consenso informato".

Numerose sono le sentenze delle Corti Americane sull'argomento. Importante è il:

Caso 'Nathanson v. Klay'.

Un medico viene condannato da una corte americana per **negligenza** nello svolgimento della sua professione per "Non aver seguito l'obbligo di informare e spiegare al paziente con linguaggio necessariamente semplice:

- ° la natura del male;
- ° il trattamento proposto;
- ° la possibilità di successo;
- ° i rischi di risultati sfavorevoli e di condizioni impreviste".

Vengono così definiti i criteri che devono

regolamentare il **comportamento pratico** del medico.

Negli anni '70 la neonata dottrina dell' 'Informed consent' viene assunta dall'etica medica americana come nuova regola per i normali rapporti medico-paziente, nonché come tutela per i soggetti coinvolti nella ricerca biomedica, in particolare nella sperimentazione clinica dei nuovi farmaci.

In Europa, la Germania fin dal 1900 aveva una regolamentazione della sperimentazione scientifica. Nel 1931 tale regolamentazione subì ulteriori restrizioni a favore del rispetto dei diritti individuali.

Dal 1950 in poi in America e in Germania si cominciò a costruire quella trama della relazione medico-paziente in senso moderno, cioè con la rivalutazione dei diritti del soggetto.

La dottrina giuridica e medico-legale italiana legava la giustificazione dell'intervento medico (fino al 1990), e la sua depenalizzazione (fino al 1972), ad una antica tradizione della teologia cattolica secondo la quale è possibile violare il corpo di una persona per ricostruirne le condizioni di benessere. Il consenso dell'avente diritto era considerato necessario, ma prevaleva l'opinione che la causa prima di giustificazione fosse lo "stato di necessità". Al medico era delegato il potere di decidere liberamente ciò che riteneva fosse il meglio per il bene del paziente, a prescindere dalla volontà del medesimo.

Solo a partire dagli anni '90 il quadro di



riferimento è radicalmente mutato e la dottrina medico-giuridica italiana ha rivisto e reinterpretato il rapporto del medico col paziente alla luce della Costituzione: il consenso è divenuto espressione della volontà dell'individuo.

Il diritto del paziente ad essere correttamente informato trova il suo fondamento nell'articolo 32, comma 2, della Costituzione Italiana che stabilisce il principio secondo cui, in funzione del rispetto della persona umana, "nessuno può essere obbligato ad un determinato trattamento se non per disposizioni di legge".

Il principio dell'autodeterminazione del paziente è anche espressione di un principio più generale enunciato all'art. 13 della Costituzione, nel quale viene sancito che la libertà personale è inviolabile, con particolare riferimento anche alla libertà di salvaguardia della propria salute e della propria integrità fisica.

La norma va letta anche alla luce di altri principi costituzionali (artt. 2, 3 e 97) che, assieme ai precedenti, sanciscono nel loro insieme:

- il diritto alla partecipazione alla tutela del proprio stato di salute;
- il diritto all'eguaglianza, all'integrità personale, al rispetto delle proprie convinzioni etiche, al rispetto della dignità e della riservatezza;
- il diritto alla qualità dei servizi;
- il diritto all'autodeterminazione circa l'effettuazione di interventi sul proprio corpo, nei limiti previsti dall'ordinamento.

La libertà di autodeterminazione del paziente viene poi confermata sia dagli artt. 33 e seguenti della legge 833 del 1978, sia dal c.p. (art. 50, che specifica come, in presenza del consenso dell'avente diritto, l'atto medico è lecito solo quando l'individuo fruitore di tale diritto **spontaneamente e consapevolmente** partecipi all'atto diagnostico e terapeutico), mentre il codice deontologico adottato nel 1995 e modificato nel 1998 (anche in attuazione della legge 675/1996), all'art. 30 afferma che "Il medico ha il dovere di dare al paziente, tenendo conto del suo livello di cultura e di emotività e delle sue capacità di discernimento, la più serena ed idonea informazione sulla diagnosi, sulla prognosi, sulle prospettive terapeutiche e sulle verosimili conseguenze della terapia e della mancata terapia, nella consapevolezza dei limiti delle

conoscenze mediche, anche al fine di promuovere la migliore adesione alle proposte diagnostiche-terapeutiche. Ogni ulteriore richiesta di informazione da parte del paziente deve essere comunque soddisfatta..." e all'art. 31 recita: "Il medico non deve intraprendere attività diagnostica o terapeutica senza il consenso del paziente validamente informato".

Il **Codice Deontologico Italiano**, approvato nel 1998 dal Consiglio Nazionale dell'Ordine dei Medici, al capo IV del titolo III "Rapporti con il cittadino", tratta espressamente dell'informazione e del consenso del paziente in sei articoli:

- art. 30: Informazione al cittadino
- art. 31: Informazione a terzi
- art. 32: Acquisizione del consenso
- art. 33: Consenso del legale rappresentante
- art. 34: Autonomia del cittadino
- art. 35: Assistenza d'urgenza

Si sottolinea come l'articolo 30, informazione al cittadino, richiede espressamente che il medico fornisca al paziente "la più idonea informazione sulla **diagnosi, sulla prognosi, sulle prospettive e le alternative diagnostiche-terapeutiche e sulle prevedibili conseguenze delle scelte operate**". Afferma poi che "il medico nell'informarlo dovrà tenere conto delle sue capacità di comprensione, al fine di **promuoverne la massima adesione alle proposte diagnostiche-terapeutiche**".

Inoltre, all'articolo 32, acquisizione del consenso, afferma che "Il medico non deve intraprendere attività diagnostica e/o terapeutica senza l'acquisizione del consenso informato del paziente".

Il consenso, espresso in forma scritta nei casi previsti dalla legge e nei casi in cui per la particolarità delle prestazioni diagnostiche e/o terapeutiche o per le possibili conseguenze delle stesse sulla integrità fisica si renda opportuna una manifestazione non equivoca della volontà della persona, è integrativo e non sostitutivo del processo informativo di cui all'articolo 30.

Il procedimento diagnostico e/o il trattamento terapeutico, che possano comportare grave rischio per l'incolumità della persona, devono essere intrapresi solo in caso di estrema necessità e previa informazione sulle possibili conseguenze, cui deve far seguito una opportuna documentazione del consenso. In ogni caso, in presenza di do-

documentato rifiuto di persona capace di intendere e di volere, il medico deve desistere dai conseguenti atti diagnostici e/o terapeutici, non essendo consentito alcun trattamento medico contro la volontà della persona, salvo nei casi previsti dall'articolo 34.

Anche nella Convenzione dei diritti dell'uomo e sulla biomedicina redatta dal Consiglio d'Europa nel 1997, conosciuta anche come "Convenzione di Oviedo", ratificata dallo Stato Italiano con legge 145 del 2001, nonché nella Convenzione di Strasburgo del 1996 (Convenzione per la protezione dei diritti dell'uomo), all'articolo 5 si afferma: "Regola generale. Nessun intervento in campo sanitario può essere effettuato se non dopo che la persona a cui esso è diretto vi abbia dato un consenso libero e informato. Questa persona riceve preventivamente un'informazione adeguata riguardo sia allo scopo e alla natura dell'intervento, che alle sue conseguenze e ai suoi rischi. La persona a cui è diretto l'intervento può in ogni momento ritirare liberamente il proprio consenso".

Nel 1992 il **Comitato Nazionale di Bioetica** (CNB) ha pubblicato un documento su "Consenso informato e atto medico" in cui si riafferma che soltanto il "consenso" legittima l'atto medico, e la necessità di fornire al paziente una accurata e analitica informazione sugli aspetti della malattia, sul decorso, sulle finalità del piano di cura proposto, sui rischi e sui benefici dei singoli interventi terapeutici.

I poteri ed i doveri del medico sono legittimati nel consenso del soggetto ed un trattamento su persona non informata né consenziente rende deontologicamente illecito il suo comportamento indipendentemente dai risultati, anche se del tutto positivi, della terapia intrapresa.

Il principio del consenso informato non è un momento di conflitto nella relazione medico-paziente, ma una funzione umanizzante nel far nascere e crescere l'"alleanza terapeutica", strumento fondamentale per affrontare correttamente la malattia.

Alleanza terapeutica vuol dire:

- 1) Descrivere al paziente le proprie ipotesi diagnostiche-terapeutiche.
- 2) Proporre le varie possibilità di scelta.
- 3) Ascoltare le esigenze, i valori morali e le angosce del paziente.
- 4) Scegliere insieme il percorso diagnostico-terapeutico che rispetti tutti i par-



tecipanti all'alleanza.

- 5) Ridiscutere e trovare l'accordo su ogni variazione del percorso stabilito.

Codice Deontologico e Comitato Nazionale di Bioetica pongono pertanto le basi per l'applicazione pratica del 'consenso informato' che diventa quindi un momento di questa alleanza terapeutica e perciò:

- non deve essere burocratizzato cioè degradato ad una pura formalità liberatoria;
- non deve essere esasperato cioè imposto in modo terrorizzante;
- deve essere inteso come testimonianza di un colloquio personale avvenuto per promuovere un'autentica comunicazione.

Ogni 'consenso informato' deve prevedere una capillare informazione che, sulla scorta del Codice Deontologico e del Comitato Nazionale di Bioetica, informi il paziente sui seguenti punti:

- Deve essere espresso personalmente dall'interessato o dal rappresentante legale.
- Deve essere specifico per ogni singolo trattamento.
- Deve essere consapevole (non basta la burocratica formalizzazione della firma posta in calce al prestampato).
- E' una informazione completa, serena, non affrettata, progressiva, idonea e puntuale, tale da rendere il paziente consapevole della diagnosi, delle eventuali alternative e prospettive terapeutiche, e delle conseguenze delle terapie, che prevede i seguenti punti:

- 1) Dati personali del paziente, del medico e dati identificativi della Struttura.
- 2) Scopo del trattamento e/o degli esami clinici proposti.
- 3) Natura del(i) trattamento(i) cui il paziente verrà sottoposto.
- 4) Procedure clinico-terapeutiche che dovranno essere seguite indicando in particolare se e quali procedure invasive saranno adottate.
- 5) Comportamento che il paziente deve tenere nel corso dei trattamenti e della fase diagnostica.
- 6) Aspetti del trattamento che sono eventualmente da considerarsi come sperimentali.

- 7) Quali siano i rischi e/o gli inconvenienti ragionevolmente prevedibili per il paziente e, se ricorre il caso specifico, per l'embrione, il feto, il neonato.

- 8) Quali benefici sono ragionevolmente da attendersi.

- 9) Tutti i dati del paziente sono soggetti alle tutele previste dalla legge sulla privacy (D.L. 196 del 2003).

- 10) Il paziente, o il suo rappresentante legale, verrà costantemente informato sul suo stato di salute.

- 11) La persona o persone da contattare per ulteriori informazioni.

- 12) I possibili rischi derivanti dall'interruzione – su decisione del paziente – del trattamento in corso.

- 13) Quali siano le ulteriori terapie e diete che possono essere seguite in concomitanza col trattamento.

- 14) I possibili rischi derivanti dal rifiuto della terapia e/o accertamenti.

Il linguaggio del modulo prestampato deve essere all'altezza del livello di comprensione del paziente, cui va dato un lasso di tempo sufficiente per prendere una decisione ponderata.

Anche la legge 196 relativa alla tutela dei dati personali, pur nello specifico della trattazione, indica ciò che si intende per 'consenso'. L'art. 23, comma 3, del D.L. 196 afferma che *"Il consenso è validamente prestato solo se è espresso liberamente e specificamente in riferimento ad un trattamento chiaramente individuato, se è documentato per iscritto, e se sono state rese all'interessato le informazioni di cui all'articolo 13"*.

Un problema altrettanto importante per le implicazioni pratiche e giuridiche che comporta, è quello del consenso informato in età pediatrica ed adolescenziale. I diritti dei minori oggi non si limitano a quelli naturali ed essenziali della persona umana (diritto all'alimentazione e all'educazione) ma sono più complessi, frutto di uno sviluppo culturale che considera il minore come "persona in crescita" che fa già parte della società di cui è partecipe al presente.

Sotto il profilo medico il bambino non è un piccolo adulto, ma deve essere considerato come un paziente con peculiarità sue proprie. Pertanto il 'consenso informato' in pediatria non deve essere posto

con le stesse metodologie e gli stessi approcci che per l'adulto; deve essere 'rivisitato' per un mondo a misura di 'bambino' e di 'ragazzo' in cui il bambino o l'adolescente malato sia messo in grado di esprimersi con un linguaggio a lui consono.

Ma per far ciò occorre che gli adulti (medici, infermieri e genitori) sappiano od imparino ad ascoltare. Per il medico cambiano il contegno nell'informare, nell'attendere risposte, nel decidere, anche se dovrà rivedere la sua 'strutturazione' professionale aprendosi al cambiamento.

Per il genitore, l'esercizio della "patria potestà" comporta il dovere di manenere, educare, istruire i figli, secondo criteri di ragionevolezza e in modo da comportare il minor sacrificio possibile per la libertà e per la possibilità di sviluppo autonomo del minore. La volontà dei genitori ha il compito di **'integrare e di dare pieno valore alla volontà del minore'**, ma solo se serve a realizzare i suoi diritti allo sviluppo come persona o a contenere interventi dannosi: non può mai tradursi in un diritto di vita o di morte del minore.

Il Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB), nel documento del giugno 1992, dedica ampio spazio al 'consenso informato' in pediatria. Analizzando il problema del consenso in relazione allo sviluppo cognitivo del bambino afferma che *"vi è impossibilità di consenso autonomo prima dei 6-7 anni. Il consenso è in qualche modo concepibile tra 7 e 10-12 anni... Solo entrando nell'età adolescenziale si può pensare che il consenso diventi progressivamente autonomo... L'età limite per prospettarsi la possibilità di ricevere un effettivo consenso informato sarebbe dunque di 14 anni..."*. Peraltro, particolarmente per l'età adolescenziale, la specifica natura dei diritti posti in questione dalle cure mediche spinge per una interpretazione soggettiva delle capacità e non, invece, per una interpretazione strettamente legata all'età. Infatti, le libertà relative alle disposizioni del proprio corpo e della propria salute riguardano una sfera personalissima e non ammettono la possibilità di una loro rappresentanza. Per il loro esercizio, il limite è di natura meramente sostanziale, e sta nella effettiva capacità del minore di intendere e volere e di esternare la sua personalità. Spetta al medico il gravoso e difficile compito di dover valutare, caso per caso, l'effettiva capacità decisionale dell'adolescente e ricercare, con



le dovute cautele, il diretto consenso e l'adesione alle terapie anche da parte del minore (CNB, p. 49).

In questo senso vanno, poi, tutte le indicazioni sia giuridiche, sia deontologiche, come visto, oltre che quelle di natura strettamente etica, così come anche le leggi di un po' di tutti i Paesi e le indicazioni del Codice Deontologico del 1998 (v. artt. 29 e 34). Da citare infine una iniziativa (1999) dell'Ospedale Burlo Garofalo di Trieste, che con altri ospedali pediatrici italiani, Bambino Gesù di Roma, Gaslini di Genova e Meyer di Firenze, hanno definito una "Carta dei diritti del bambino in ospedale" nella quale è dato ampio rilievo al diritto del minore al consenso, o meglio, all'assenso/dissenso, secondo gli estensori.

Un caso particolare è il cosiddetto "consenso presunto" (o presumibile) nei casi in cui il paziente sia incapace di prestare il proprio consenso a causa della malattia stessa (incoscienza) e sussista la necessità e l'urgenza dell'intervento che non può essere rinviato senza gravi rischi. Il consenso presumibile è peraltro la soluzione più garantista perchè evita sostituzioni di volontà (parenti ecc.) e il ricorso allo stato di necessità (art. 54 C.P.).

Agire in assenza di consenso, oppure andare oltre il consenso del paziente costituisce non solo un illecito deontologico ma anche un reato, indipendentemente dal fatto che da tale atto derivi o meno un beneficio per il paziente. Infatti, anche in assenza di un danno obiettivamente rilevabile, se si agisce in mancanza di consenso si può configurare il reato di violenza privata (art. 610 C.P.) o quello di lesioni personali (art. 582 C.P.).

La Corte di Cassazione (sentenza n. 6464 del 08-07-1994) ha sancito l'obbligo di ottenere il consenso 'prima' del trattamento.

La **responsabilità di informare** spetta al responsabile della Struttura o ad un suo delegato anche non medico.

Il destinatario dell'informazione deve essere il titolare del consenso, cioè il paziente o il rappresentante legale.

Il modulo del consenso informato serve per l'affidamento specifico cioè per uno specifico intervento o per una specifica rinuncia.

E' da segnalare che in molti casi la stessa condotta del paziente prova la sua scelta

libera ed informata, ad esempio quando si reca volontariamente per una attività programmata in uno specifico reparto oppure da uno specifico specialista per una visita. In questi casi si dice che il consenso è *presunto, tacito* od *implicito* e l'avvenuta informazione potrà anche essere solo registrata all'interno della cartella clinica. La conferma scritta con firma sul modulo del 'consenso' sarà richiesta in altri casi o per procedure di maggior impegno.

Tuttavia, se è vero che il consenso può essere dato anche oralmente, non vi è dubbio che la firma sull'atto scritto eviti spiacevoli incomprensioni o ambiguità. "Il Consenso Informato in forma scritta è dovere morale in tutti i casi in cui per la particolarità delle prestazioni diagnostiche e terapeutiche si renda opportuna una manifestazione inequivoca e documentata della volontà del paziente" (CNB, 1992).

In **assenza di tale consenso o in presenza di esplicito rifiuto** da parte del paziente (art. 32 del Codice Deontologico) il medico desisterà da qualsiasi atto diagnostico-terapeutico (salvo quanto previsto dall'art. 54 C.P. relativo allo stato di necessità).

Fonti bibliografiche

- Tribunale di Norimberga: Codice di Norimberga, 1946.
- Associazione Medica Mondiale: Dichiarazione di Helsinki - Dichiarazione dell'Assemblea Generale sulle ricerche biomediche, 1996.
- Commissione Nazionale per la Protezione dei Soggetti U della Ricerca Biomedica e Comportamentale, Rapporto Belmont. Washington D.C. 1979.
- National Institute of Health PHS, DHHS - NIH: Guidelines on the Inclusion of Women and Minorities as Subjects in Clinical Research, 1994.
- Consiglio delle Organizzazioni Internazionali delle Scienze Mediche (CIOMS) in collaborazione con l'Associazione Medica Mondiale (WHO).
- Consiglio d'Europa: Convenzione per la tutela dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano riguardo all'applicazione della biologia e della medicina: Convenzione sui diritti dell'essere umano e la biomedicina, 1996.
- Ministero della Sanità, Decreto ministeriale 15 luglio 1997.
- Ministero della Sanità, Decreto ministeriale 18 marzo 1998.
- Costituzione Italiana.
- Codice Deontologico dei Medici e dei Chirurghi, 1995, modificato nel 1998.
- Codice Deontologico degli Infermieri, 1992.

Esempi di informazioni alle persone che devono sottoporsi a test e terapie allergologiche

LA VACCINOTERAPIA ANTIALLERGICA (ITS)

La vaccinoterapia antiallergica allergene specifica, o immunoterapia specifica (ITS), consiste nella somministrazione per vie diverse (sottocutanea, sublinguale, ecc.) di estratti allergenici, purificati e standardizzati, in dosi progressivamente crescenti al fine di rendere tollerante il sistema immunitario verso quel determinato allergene.

L'ITS costituisce al momento l'unico trattamento specifico delle sindromi allergiche IgE mediate, in grado di modificare la storia naturale della malattia allergica; infatti non esistono attualmente alternative valide all'ITS: la terapia farmacologica è indispensabile per un rapido ed efficace controllo dei sintomi ma non interferisce sull'evoluzione della malattia allergica.

L'ITS deve essere prescritta e condotta nel tempo (alcuni anni), secondo le indicazioni e le modalità previste dalle Linee Guida nazionali ed internazionali, da parte di un medico specialista in Allergologia ovvero di un medico non specialista purché esperto nella gestione della vaccinoterapia antiallergica.

Si precisa che l'efficacia del vaccino è attualmente scientificamente dimostrata sia per la terapia iniettiva sia per quella sublinguale.

E' importante sapere che con l'ITS, associata agli altri presidi terapeutici, si può raggiungere uno stato di "buona salute" ma non l'eliminazione definitiva dello "stato di allergico", che è una caratteristica genetica personale.

L'ITS non ha effetti tossici sul prodotto del concepimento: è opportuno che le donne che desiderano avere un figlio, o che rimangono gravide durante l'esecuzione dell'ITS, avvertano lo specialista che saprà fornire tutte le indicazioni relative al comportamento consigliabile nel singolo caso. La/il paziente può decidere di interrompere il trattamento in qualunque momento e



riprenderlo dopo adeguata verifica clinica, qualora lo desideri.

I donatori di sangue devono avvertire il centro trasfusionale di competenza del loro stato di allergici e degli eventuali sintomi in atto al momento della donazione.

E' opportuno evitare sforzi fisici o attività sportive nelle 12 ore successive alla somministrazione dell'estratto vaccinale; si ricorda inoltre che il vaccino non fa ingrassare, non indebolisce, non aumenta l'appetito, non fa dimagrire, non fa studiare di più o di meno del solito, ecc...

Il vaccino, come tutte le cure mediche, può essere causa di reazioni indesiderate che sono solitamente rare e di poco conto.

Si raccomanda di comunicare al medico qualsiasi variazione del proprio stato di salute: sia la comparsa di effetti indesiderati attribuibili al vaccino sia le eventuali malattie intercorrenti.

La reazione avversa più comune della terapia iniettiva (sottocutanea) è caratterizzata da gonfiore e prurito in sede di iniezione. Meno frequentemente possono manifestarsi delle reazioni più impegnative, che coinvolgono altri organi e apparati e spesso riproducono il quadro clinico per cui è stata intrapresa l'ITS (rinite acuta, asma bronchiale, orticaria, angioedema, ecc.). Lo shock anafilattico, reazione particolarmente grave che può mettere in pericolo la vita, è una evenienza estremamente rara.

Poiché la maggior parte delle reazioni indesiderate si verifica entro pochi minuti dall'iniezione, quasi sempre entro 30 minuti, è indispensabile che il paziente si trattienga nei pressi dell'ambulatorio per almeno mezz'ora dopo l'iniezione dell'estratto allergenico in modo da permettere un intervento medico tempestivo. L'ITS per via sublinguale è solitamente ben tollerata; possono verificarsi modesti effetti collaterali a carico del cavo orale (prurito) e dell'apparato digerente (senso di nausea, dolori epigastrici, diarrea, ecc.) e, rarissimamente, reazioni sistemiche più gravi.

TEST CUTANEI (o PRICK TEST)

Si eseguono in ambulatorio, al fine di chiarire e/o confermare la diagnosi della malattia allergica quando questa è sostenuta da una sensibilizzazione a particelle inalabili (pollini, derivati animali, acari della polvere domestica, lattice della gomma, ecc.) e/o ad alimenti.

Non è necessario il digiuno, non sono richiesti esami preventivi e non è necessario che i test vengano eseguiti in particolari periodi dell'anno. Possono essere effettuati anche a bambini piccoli ed a soggetti anziani quando ve ne sia l'indicazione.

L'esecuzione dei test è semplice: si attua ponendo sulla cute degli avambracci alcune gocce delle sostanze sospettate come causa dell'allergia, pungendola poi (senza superare lo spessore) attraverso le gocce stesse per portare l'allergene a contatto con le cellule immunocompetenti. Vengono testati anche un controllo positivo (istamina) ed un controllo negativo. Il test è positivo quando nella sede di appoggio di un allergene comparirà una piccola lesione (simile ad una puntura di zanzara) di varia dimensione, pruriginosa, che può durare da 20 minuti a 2 ore, per poi risolversi spontaneamente senza lasciare esiti.

Rischi e complicanze sono assai rari: i test per i comuni allergeni sono definiti come sicuri dalle società scientifiche nazionali ed internazionali.

TEST EPICUTANEI (o PATCH TEST)

Si eseguono ambulatorialmente per evidenziare un rapporto causale tra le manifestazioni allergiche correlabili al contatto, diretto o indiretto, tra la pelle ed il materiale "aptenico" (sostanze chimiche semplici, prodotti vegetali, ecc.) sospettato di essere la causa di malattie dermatologiche

(ad esempio l'eczema) in modo da consentirne l'allontanamento.

L'esecuzione dei test avviene posizionando sulla cute della schiena degli apparati testanti (cerotti) contenenti piccole quantità di varie sostanze (apteni).

L'apparato testante deve rimanere in sede (solitamente sulla cute della schiena) per 48 ore e successivamente viene rimosso presso il Servizio di Allergologia.

La lettura dei risultati si effettua a 48 e 72 ore; ulteriori controlli (in 3°, 5°, 7° giornata) verranno decisi in casi particolari dal medico allergologo.

La prova è positiva verso un aptene quando sulla cute compare una chiazza più o meno rilevata e pruriginosa caratterizzata da vescicolo-papule, a volte con presenza di siero, che può durare da 3-5 giorni, fino a 20 giorni o più, per poi scomparire spontaneamente, normalmente senza lasciare esiti.

I test sono eseguibili senza esami preliminari particolari e non è necessario il digiuno.

Si effettuano durante l'arco dell'anno con l'esclusione del periodo di maggior caldo estivo.

La corretta esecuzione del test prevede alcune precauzioni:

- In accordo con l'allergologo, verranno sospesi determinati farmaci per alcuni giorni.
- Per avere una risposta attendibile, non togliere o spostare l'apparato testante in caso di prurito.
- E' opportuno non eseguire attività fisiche che possano favorire lo scollamento dei cerotti.
- E' importante evitare di esporre l'apparato testante all'acqua.

Rischi e complicanze sono rari e tali test sono considerati sicuri.

Raramente possono permanere delle discromie (macchie) in sede di reazione positiva.

UNA ADEGUATA PROGETTAZIONE DEL VERDE URBANO PER LIMITARE LE POLLINOSI IN CITTA'

GIUSEPPE FRENGUELLI

*Dipartimento di Biologia Vegetale e Biotecnologie Agroambientali e Zootecniche
Università degli Studi di Perugia*

Negli ultimi decenni in Italia, come in molti altri paesi industrializzati, è stato rilevato un incremento delle sensibilizzazioni a pollini responsabili delle tipiche manifestazioni cliniche stagionali costituite da rino-congiuntivite e da asma bronchiale. In particolare, si è assistito all'aumento di casi di allergie da pollini cosiddetti "minori" che in passato raramente erano causa di allergie rispetto a quelli di graminacee, Parietaria e olivo (1). Recenti studi hanno ad esempio sottolineato l'aumento dell'incidenza dell'allergia al polline di cipresso: i dati riportano, in molte regioni italiane, aumenti di 2-3 volte rispetto ai decenni precedenti, con una prevalenza di skin test positivi che vanno da circa il 10% nelle

regioni settentrionali al 20% in quelle meridionali, con un massimo di circa il 30% in quelle centrali, dove il cipresso è largamente utilizzato, non solo nel verde urbano, ma anche piantato in aree rurali e nelle numerose ville e casolari extra-urbani che caratterizzano queste regioni (2, 3, 4) (Figura 1).

Per spiegare questi incrementi, si sono individuate alcune cause come i cambiamenti climatici che avrebbero determinato, almeno per alcune specie, prolungamento e severità della stagione pollinica, ma soprattutto l'aumento dell'inquinamento atmosferico, dovuto a gas e micropolveri, e l'introduzione accidentale o programmata di specie allergeniche sul territorio ed in particolare nel verde urbano (5-9).

Con la progettazione di nuovi spazi verdi nelle città, si sono spesso introdotte specie che contribuiscono ad aumentare drasticamente il contenuto di pollini allergenici nell'atmosfera, con parallelo aumento di sensibilizzazione verso specie "urbane" come, ad esempio, molte cupressacee ornamentali e platano (10, 11) (Figura 2). Da sottolineare che, mentre in alcune regioni del sud della Fran-

ciata una licenza edilizia si avvisa il proprietario di non piantare nuovi cipressi (7), in Italia alcune Amministrazioni Comunali impongono, nel rilascio della concessione edilizia per la costruzione di edifici di civile abitazione, la messa a dimora di alberi come il cipresso.

Durante le ultime decadi, i genetisti hanno selezionato alcune specie di cipresso e cloni intraspecifici per selezionare quelli che hanno favorevoli caratteristiche ornamentali e al tempo stesso un'alta resistenza al *Sereidium cardinale*, il cancro del cipresso che, tra gli anni '60 e '80, ha decimato queste piante in molte aree del Mediterraneo. Oggi, l'obiettivo dei ricercatori dovrebbe essere di selezionare piante con un minore rilascio di polline e con una più bassa concentrazione di allergeni, così da poter utilizzare queste piante ormai naturalizzate nel nostro ambiente, ma al tempo stesso non arricchire l'atmosfera di allergeni nei mesi invernali e primaverili (12). Spesso le piante raccomandate da architetti ed urbanisti per le alberature stradali e per spazi verdi sono allergeniche e ben conosciute per essere grandi produttrici di polline. La "foresta urbana", come è chiamata da Thompson e Thompson (13), è così costituita dall'insieme di alberi, arbusti ed altre piante che occupano la zona urbana e suburbana con un numero di piante potenzialmente allergeniche che è cresciuto molto rapidamente negli ultimi anni, al pari della diversità delle specie utilizzate (Figura 3).

Alcuni alberi sono quindi senz'altro da sconsigliare nei nuovi impianti. Tra questi la betulla, l'ontano, il cipresso, l'olivo, il cedro del Giappone, i carpini ed il nocciolo,

Figura 1: Giardino "Vesuviano" settecentesco di Villa Fidelity a Spello (Perugia) contornato da una grande quantità di alti cipressi





per l'elevato quantitativo di polline altamente allergenico che liberano e che interessa una elevata percentuale di soggetti. Altri generi si possono utilizzare con una certa attenzione in quanto liberano quantità minori di polline o comunque moderatamente allergenico come nel caso di platano, frassino, acero americano, ginepro, tuja e casuarina (14). Comunque, la sicurezza assoluta di totale assenza di allergenicità non si può avere in quanto non si possono escludere reazioni verso una o più specie da parte di soggetti particolarmente

sensibili. In genere, si considera che le piante con fiori evidenti e quindi impollinate dagli insetti siano non allergeniche, ma bisogna sempre considerare che, in ambiente urbano, le piante sono situate in stretta vicinanza alle abitazioni, ai luoghi di lavoro o lungo le strade, ed il polline liberato dai fiori è spesso sufficiente a causare una reazione allergica.

A volte gli allergologi evidenziano, ad esempio, risposte positive al taglio mentre gli aerobiologi molto difficilmente monitorano questo polline in atmosfera. Bisogna considerare

che il taglio è visitato dagli insetti, soprattutto api, che provvedono alla loro impollinazione, ma quando si passeggia lungo un viale con tigli, o si staziona all'ombra di questi bellissimi e maestosi alberi, un individuo particolarmente sensibile potrebbe venire in contatto con il suo polline e manifestare una risposta allergica.

D'altra parte, la presenza del verde in ambiente urbano è di fondamentale importanza in quanto le piante sono degli ottimi termoregolatori, grazie all'ombreggiamento, alla traspirazione e al controllo del vento, ma soprattutto liberano in atmosfera una grande quantità di ossigeno, proporzionale alla massa di foglie presenti in ogni pianta, rimuovono l'anidride carbonica ed altri in-

quinanti gassosi e le foglie stesse servono ad abbattere le polveri e ad attutire i rumori. Da non dimenticare, inoltre, che le piante svolgono una importante funzione di filtro delle sostanze inquinanti dell'acqua e del suolo ed esercitano un'azione protettiva contro il dilavamento meteorico e contro l'abrasione eolica (15). Vi è quindi la necessità che, nel momento in cui si definisce l'assetto urbanistico di una città o si conducono opere di rivalutazione di interi quartieri, è indispensabile programmare una idonea quantità e qualità del verde, tenendo presenti le diverse esigenze. Gli insediamenti urbani devono essere pianificati con competenza e buon senso se si vuole assicurare un buon equilibrio vitale tra uomo ed ambiente.

A questo riguardo sono state emanate precise leggi per regolare il verde urbano che tra l'altro impone che ogni abitante dovrebbe avere a disposizione almeno 9 m² di verde (legge n. 765 agosto 1967, G.U. 97 del 16/4/68), valore che purtroppo solo poche città italiane presentano, con una media nazionale di poco superiore a 3 m² per abitante. Spesso, si progetta il verde senza serie cognizioni agronomiche, è invece necessario conoscere i tempi di crescita, il portamento, lo sviluppo della chioma e delle radici, la durata della fioritura e delle foglie, le fitopatie alle quali le piante vanno incontro, la presenza di organi tossici e l'allergenicità dei pollini, fattori questi ultimi che possono arrecare danni alla salute pubblica (14).

Le tipologie di spazi verdi utilizzabili dal pubblico sono numerose e vanno dalle alberature stradali, alle aree attrezzate per il gioco dei bambini, alle semplici aiuole spartitraffico, a più ampi parchi destinati a luogo di ritrovo e relax ad aree destinate ad altri scopi prevalenti, ma ricche di vegetazione come un giardino zoologico, un parco giochi o un campeggio e non ultimo un giardino botanico. In tutti i casi la scelta delle essenze deve soddisfare numerose esigenze ed avere requisiti tali che la loro presenza sia solo positiva, di apporto di benessere, di svago e di relax.

Nella progettazione di nuove aree le attuali tendenze prevedono una particolare attenzione all'integrazione dello spazio verde artificiale con il paesaggio circostante privilegiando, quando possibile, le entità autoctone rispetto a specie esotiche. In generale, sarebbero da preferire le prime,

Figura 2: Siepe di *Cupressus arizonica*, sagomata come barriera di confine di una villa privata. Se opportunamente potata a fine estate, si limita la formazione dei coni maschili e quindi la quantità di polline che sarà rilasciato l'anno successivo



Figura 3: "Foresta urbana" di cipressi lungo una strada di accesso alla città



soprattutto nell'ambito di interventi con prevalente finalità naturalistico-ambientali, e utilizzare le specie naturalizzate e/o esotiche per interventi di limitata estensione e con prevalente finalità estetico-ornamentale (16) (Figure 4 e 5).

Una grande varietà di specie nelle città impone all'allergologo di testare, in casi di difficile soluzione, non solo le più comuni essenze caratteristiche della vegetazione italiana, ma anche le specie esotiche introdotte nel verde urbano che possono essere causa di forme di pollinosi non facilmente individuabili. In questi casi una ac-

curata indagine della vegetazione intorno all'abitazione del paziente, lungo la strada che normalmente percorre e nelle vicinanze del luogo di lavoro o di svago, potrebbe dare una buona indicazione sull'origine del polline causa di allergia.

Da un punto di vista agronomico, numerose sono le caratteristiche che si richiedono alle piante che devono essere messe a dimora in spazi verdi: tra queste si possono ricordare la rusticità, cioè l'albero non deve essere danneggiabile da modeste manomissioni e al tempo stesso non deve essere soggetto a malattie che richiedano antiparassitari velenosi e pericolosi per il pubblico, e la facilità di manutenzione (14, 17). Quest'ultimo aspetto è estremamente importante in quanto la manutenzione del verde urbano, inteso sia come ornamentale in parchi e giardini che di aree verdi rappresentate dalle scarpate, dagli svincoli stradali, dalla vegetazione che cresce sulle mura o dei monumenti, deve essere tenuta in grande considerazione per limitare la presenza di flora infestante al loro inter-

no che rappresenta oltre che un problema estetico, un problema per la competizione idrico-minerale con le piante coltivate e, soprattutto, un'importante fonte di allergeni (Figura 6).

La quantità di specie ruderali che si adattano a crescere in questi ambienti è veramente elevata ed è necessario tenere presente che le infestanti più comuni nei nostri climi appartengono a graminacee, composite, urticacee, chenopodiacee, plantaginacee, poligonacee, famiglie con numerose specie con un alto grado di allergenicità e che rappresentano un'importante fonte di allergeni aerodiffusi (18).

In questo contesto, è importante mantenere "pulite" le aree archeologiche, meta di numerosi visitatori, ambienti favorevoli allo sviluppo di una flora infestante, soprattutto erbacea, in grado di liberare notevoli quantità di polline. Le vecchie mura di tantissime nostre città rappresentano un ambiente estremamente favorevole a questo sviluppo e il non intervenire rappresenta, oltre ad un fatto puramente estetico e di attentato alla stabilità dei manufatti, una importante fonte di allergeni per i visitatori ma anche per tutta l'area circostante. Importante a questo riguardo è il lavoro svolto in alcune aree archeologiche, con un attento monitoraggio aerobiologico, che tiene sotto controllo il proliferare della antiestetica e allergenica flora ruderale e sensibilizza la pubblica amministrazione ad interventi di pulitura (19). Non solo quindi manutenzione e valorizzazione

Figura 4: Parco ottocentesco di Powerscourt (Irlanda) perfettamente inserito nel paesaggio circostante, con ampi spazi verdi a prato di graminacee e leguminose, arbusti di alloro, querce e rosacee, alberi di alto fusto come pioppi



Figura 5: Esempio di giardino ornamentale "all'italiana", con predominanza di essenze sempreverdi opportunamente potate



Figura 6: Cipresso, insieme a numerose erbe spontanee infestanti, cresciuto sul muro di contenimento di una strada urbana





del patrimonio artistico, architettonico nonché opera educativa verso il pubblico, ma anche interventi di sanità pubblica per limitare lo sviluppo di essenze allergeniche.

Per il pericolo di allergie alle graminacee, particolare attenzione va data, inoltre, all'impianto e alla cura dei tappeti erbosi. Bisogna tenere presente che numerose specie di questa famiglia entrano nella costituzione dei cosiddetti "pratini all'inglese" utilizzati sia per scopi sportivi che ricreativi. Il più delle volte, infatti, sono utilizzate numerose specie allergeniche come *Cynodon dactylon*, *Agrostis tenuis*, *Festuca arundinacea* e *F. pratensis*, *Lolium perenne*, *Poa pratensis* e *P. annua*. Normalmente i tappeti erbosi vengono sottoposti a tagli periodici che non permettono a queste piante di formare la spiga e quindi di liberare polline, ma se sono lasciati crescere e non sono curati, possono presentare, soprattutto per i bambini, una pericolosa fonte di allergeni.

Certo non si potrà mai arrivare ad avere aree "pollen free" e questo non è neanche minimamente auspicabile perché vorrebbe dire il "deserto" vegetazionale delle nostre città con conseguenze ancora più gravi, ma interventi mirati ad opera del pubblico e del privato potrebbero portare ad avere aree verdi "allergenic pollen free", dove la presenza dei maggiori responsabili delle pollinosi potrebbe essere limitata.

Infine, bisogna tenere presente che, oltre i pollini, altre parti di numerose piante ornamentali contengono allergeni come le foglie, i fusti, i bulbi e sono ben documentate allergie da contatto e respiratorie. Le più frequenti sono le "allergie occupazionali" che si riscontrano in lavoratori del settore floro-vivaistico, ma a volte soggetti particolarmente sensibili possono sviluppare disturbi se vengono a contatto con piante largamente utilizzate per l'arredo di interni. Tra queste si possono ricordare il *Ficus benjamina*, l'*Alstroemeria*, il tulipano, lo *Spathiphyllum* e tante altre che devono essere considerate come possibile sorgente di allergia indoor soprattutto nei

casi di disturbi non stagionali (18).

È logico e normale che la scelta delle essenze da utilizzare per l'arredo urbano debba essere legata al luogo, al clima, alle tradizioni locali, ma spesso anche alla necessità di educare il cittadino e di far conoscere le piante di luoghi lontani. Esistono questioni di carattere decorativo che non bisogna trascurare nel progettare il verde urbano. È consigliabile stabilire la composizione floristica in modo che essa offra, in ogni stagione, delle attrattive adottando una cronologia di fioriture in funzione delle epoche di maggiore fruizione delle aree, sfruttando i diversi cromatismi. In ogni caso, è indispensabile conoscere, per evitarle, quelle essenze che presentano i maggiori rischi per la salute dell'uomo, ma al tempo stesso incentivare l'estensione delle aree a verde pubblico, sia creandone delle nuove, sia valorizzando quelle esistenti e recuperando quelle degradate. Potrebbero essere questi alcuni dei principi fondamentali per avere impianti urbanistici razionali, in grado di espletare tutta la loro potenzialità per il benessere del cittadino.

Bibliografia

1. Corsico R, Falagiani P, Ariano R, Berra D, Bielle C, Bonifazi F, Ciampi P, Feliziani V, Frenguelli G, Galimberti M, Galesio MT, Liccardi G, Loreti A, Marcer G, Marucci F, Meriggi A, Minelli M, Nardelli R, Nardi G, Negrini CA, Papa G, Piu G, Pozzan M, Purello D'Ambrosio F, Riva G. An epidemiological survey on the allergological importance of some emerging pollens in Italy. *Invest Allergol Clin Immunol* 2000;10:155-161.
2. Ariano R, Passalacqua G, Panzani R, Scordamaglia A, Venturi S, Zock P et al. Airborne pollen and prevalence of pollinosis in western Liguria. A 10-year study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1999;9:229-234.
3. Papa G, Romano A, Quarantino D, Di Fonso M, Viola M, Artesani MC, Sernia S, Di Gioacchino M, Venuti A. Prevalence of sensitization to Cupressus sempervirens: a 4-year retrospective study. *Sci Total Environ* 2001;270:83-87.
4. Sposato B, Mannino F, Terzano C. Significativo aumento dell'incidenza dell'allergia al polline

di cipresso nella città di Roma. *Recenti Prog Med* 2001;92:541.

5. Wuthrich B. Epidemiology of the allergic diseases: are they really on the increase? *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989;90:3-10.
6. Emberlin J, Mullins J, Corden J, Millington W, Brooke M, Savage M, Jones S. The trend to earlier birch pollen seasons in the UK: a biotic response to changes in weather conditions? *Grana* 1997;36:29-33.
7. Waisel Y, Epstein V. How to reduce air pollution by Cupressus pollen? *Allerg Immunol (Paris)* 2000;32:141-142.
8. Frenguelli G. Interactions between climatic changes and allergenic plants. *Arch Chest Dis* 2002;57:141-143.
9. Charpin D, Calleja M, Lahoz C, Pichot C, Waisel Y. Allergy to cypress pollen. *Allergy* 2005;60:293.
10. Italian Association of Aerobiology. An epidemiological study of Cupressaceae pollinosis in Italy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002;12:287-292.
11. Sanchez-Mesa JA, Serrano P, Carinanos P, Prieto-Baena JC, Moreno C, Guerra F, Galan C. Pollen allergy in Cordoba city: frequency of sensitization and relation with antihistamine sales. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15:50-56.
12. Pichot C. Variabilité de la pollinisation et du pollen chez les cyprès. *All Immunol* 2000;32:132-133.
13. Thompson JL, Thompson JE. The urban jungle and allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003;23:371-387.
14. Frenguelli G, Passaleva A. La scelta delle piante destinate al verde ornamentale. *Giorn It Allergol Immunol Clin* 2003;13:3-16.
15. Miglionini F. Verde urbano. Parchi, giardini, paesaggio urbano: lo spazio aperto nella costruzione della città moderna. Franco Angeli Ed., Milano, 1989.
16. Frenguelli G. La scelta delle piante per l'ambiente urbano. In: Atti 24° Congresso Nazionale della SIAIC, Roma, 2005;359-360.
17. Sermoni E, Barduagni F. L'utilizzazione delle specie destinate ai giardini pubblici. In: Verde pubblico; collana l'Italia agricola. Reda Editore, 1989, p.129-148.
18. Frenguelli G. Quando le piante da casa e del giardino sono nemiche dei bambini. *Riv Immunologia e Allergologia Pediatrica* 1998;12:47-48.
19. Travaglini A, Grilli Caiola M. Monitoraggio pollinico a Roma. In: Abs. Polline e pollinosi nella città di Roma, Università degli Studi di Roma Tor Vergata, 2003;10-13.



ALLERGIE E ALIMENTI

Presidente: F. MUSCA

Moderatori: P. FALAGIANI - G. PATRIARCA

III sessione

Corso di Aggiornamento Teorico-Pratico in ALLERGOLOGIA CLINICA

Lecce, 20-21 maggio 2005

Il sistema immunitario è un meraviglioso apparato capace di riconoscere tutto quello che è estraneo all'organismo (not self), di memorizzarne la struttura (cellule memoria), quando necessario di combattere con armi chimiche (anticorpi) e con cellule specializzate (T ad attività citotossica) in grado di comunicare tra di loro (citochine) per coordinare l'azione. Una parte di questo apparato (T_H2 e IgE) è specializzato nel tenere sotto controllo i parassiti. Per fortuna questo esercito è capace anche di tenere deposte le armi, e ciò avviene attraverso quei complessi meccanismi che indichiamo con il termine di "tolleranza immunologica". E' la tolleranza immunologica che consente ad una mamma di ospitare in grembo per nove mesi una creatura che ha per il 50% antigeni di istocompatibilità diversi dai suoi. E' ancora la tolleranza immunologica che consente alla maggioranza delle persone di non reagire verso sostanze estranee innocue, come l'aeroplancton, i microorganismi commensali, gli alimenti. Purtroppo in una percentuale sempre maggiore di persone questa tolleranza non si sviluppa o si interrompe, e si sviluppano le malattie allergiche.

Per quanto riguarda le allergie alimentari, che è l'argomento delle relazioni che seguono, è necessario fare un'osservazione. Diversamente dalle malattie allergiche respiratorie, la percezione tra la gente delle allergie/intolleranze alimentari è molto maggiore della realtà clinica, secondo uno studio americano addirittura di 12 volte. Questa situazione porta da un lato ad un forte interessamento dei mass media nei confronti della allergia/intolleranza alimentare, dall'altro lato alla nascita di numerosi test diagnostici fantasiosi e privi di alcuna seria base scientifica (i cosiddetti test per le intolleranze alimentari), che in questo campo stanno purtroppo ottenendo un successo presso il pubblico molto maggiore di quelli della cosiddetta "medicina ufficiale". E' quindi più mai necessario, soprattutto in questo campo, tenerci stretti alla Evidence Based Medicine.

Le relazioni che seguono trattano alcuni argomenti molto importanti della allergia alimentare: la desensibilizzazione specifica, le patologie sistemiche provocate dal nichel contenuto negli alimenti, le loro basi immunopatogenetiche ed il trattamento iposensibilizzante, le diete.

Paolo Falagiani

Giampiero Patriarca



EOSINOFILIA ED APPARATO GASTROENTERICO

ANTONIO GASBARRINI - MARIA ASSUNTA ZOCCO - CHIARA MC ELIA - ALESSIA CAZZATO

Istituto di Patologia Medica - Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma

Il compito base del tratto gastrointestinale è supportare l'organismo con tutti i nutrienti richiesti per mantenere lo *status quo*, ovvero, la normale massa corporea, la composizione chimica, la morfologia e le funzioni fisiologiche dell'organismo. Nell'adulto, il piccolo intestino è lungo 4 m, con un diametro tra i 2 e i 4 cm ed una superficie di circa 0,4 m². Tuttavia la sua capacità di assorbimento è di gran lunga maggiore per la presenza di pliche, villi e microvilli che ne aumentano la superficie assorbente fino a circa 20000 m².

Nel lume intestinale oltre al contatto tra intestino e nutrienti avviene l'incontro con milioni di potenziali patogeni (1). La barriera intestinale è una barriera preposta al controllo dei rapporti tra ambiente esterno ed ospite essendo in grado di distinguere tra *self* e *non self* e tra patogeno e non patogeno. La funzione della mucosa intestinale, quindi, non si limita al passaggio dei nutrienti, ma protegge l'organismo dai patogeni e da sostanze tossiche o comunque potenzialmente immunogene.

I componenti strutturali della barriera intestinale sono:

- 1) le secrezioni intestinali (saliva, acido gastrico, succhi pancreatici e biliari) che degradano nutrienti e sostanze immunogene oltre a presentare un'azione antibatterica;
- 2) il layer acquoso (100-800 micron di spessore) che costituisce un limite al trasporto di molti farmaci e sostanze soprattutto liposolubili;
- 3) l'idrofobicità della superficie mucosa attribuibile alla barriera fosfolipidica;
- 4) il layer mucoso che protegge i villi intestinali dalla frizione fisica, dalla digestione chimica e dall'adesione batterica;
- 5) la superficie epiteliale, una barriera altamente selettiva che permette l'assor-

bimento di nutrienti dal lume nella circolazione e limita il passaggio di potenziali componenti tossici, prodotti dalla microflora intestinale;

- 6) il tessuto connettivo della sottomucosa, il cui ruolo nella permeabilità intestinale non è ancora chiaro;
- 7) la barriera endoteliale che potrebbe avere un importante ruolo nella permeabilità intestinale;
- 8) il flusso sanguigno, indispensabile per la funzione di tutte le cellule vitali;
- 9) la motilità intestinale;
- 10) l'ecoflora commensale che svolge importanti funzioni metaboliche e antibatteriche oltre a rappresentare uno stimolo antigenico per infiammazione "controllata";
- 11) il sistema immunitario associato alla mucosa (GALT).

Il tessuto linfoide associato all'intestino presenta due siti distinti:

- Siti induttivi ovvero tessuto linfoide organizzato, costituito da cellule epiteliali M, cellule dendritiche presentanti l'antigene (DC), follicoli linfatici diffusi e placche di Peyer (circa 200).
- Siti effettori, localizzati nella lamina propria e costituiti da: macrofagi, neutrofili, mastcellule, eosinofili, plasmacellule, linfociti intraepiteliali, linfociti della lamina propria (2).

In condizioni patologiche, le cellule effettrici che erano in uno stato di *controlled inflammation* si attivano. Gli stimoli infiammatori, idiopatici o secondari (infettivi o allergici) attivano gli eosinofili che assumono funzioni immunoregatorie ed effettrici interagendo con altre cellule della lamina propria. Tale ruolo fondamentale degli eosinofili viene svolto soprattutto attraverso la produzione di numerose citochine. In particolare, gli eosinofili secernono IL-5

(apoptosi), GM-CSF (emopoiesi ed apoptosi), IL-8 (chemiotassi), SCF (attivazione di mastcellule), IL-4 (produzione di IgE e differenziazione T_H2) e TNF.

Gli eosinofili derivano dalle cellule staminali emopoietiche del midollo osseo e grazie all'induzione di IL-5, IL-3 e GM-CSF si trasformano in eosinofili maturi e successivamente migrano nei tessuti periferici e nel circolo sanguigno. Gli eosinofili si caratterizzano per un'alta affinità per il colorante acido eosina che si lega alle proteine cationiche presenti nei granuli e per un'elevata affinità tissutale (3).

In condizioni fisiologiche è possibile evidenziare gli eosinofili nella lamina propria dell'apparato gastroenterico, in particolare a livello del cieco e dell'appendice, ma non a livello esofageo.

Le malattie gastroenteriche associate ad ipereosinofilia si distinguono in **primitive** e **secondarie**. Tra le **primitive** possiamo annoverare: l'esofagite eosinofila primitiva (PEO), la gastroenterite eosinofila primitiva (EG) e la sindrome ipereosinofila con coinvolgimento gastroenterico. Le forme di ipereosinofilia secondarie si associano a infezioni parassitarie, ipersensibilità, malattie infiammatorie (MRGE, Malattia celiaca, IBD), e, infine, a neoplasie e connettiviti.

L'esofagite eosinofila primitiva, la più frequente tra le sindromi eosinofile primitive, è una patologia infiammatoria idiopatica dell'esofago (tipo T_H2) caratterizzata da infiltrazione di eosinofili intraepiteliali. Negli adulti si manifesta con disfagia per i cibi solidi, vomito, dolore e si associa ad allergie respiratorie. Nei bambini oltre al vomito e al dolore addominale si manifesta con ritardo di crescita ed è spesso associata ad allergie alimentari.

Il gold standard diagnostico è rappresentato dall'esame istologico che evidenzia un



infiltrato costituito da eosinofili (>24 per campo) e mastociti ed un processo infiammatorio limitato al solo esofago. Importante appare la diagnosi differenziale con cause secondarie di ipereosinofilia. La terapia è limitata ai casi sintomatici. Nelle forme non stenotiche risulta efficace la somministrazione di corticosteroidi topici e/o sistemici, antileucotrieni e della dieta da eliminazione di proteine. Nelle forme stenotiche è necessaria la dilatazione meccanica.

Un'altra malattia primitiva è rappresentata dalla gastroenterite eosinofila primitiva, una malattia eterogenea a patogenesi sconosciuta caratterizzata da infiltrazione di eosinofili nel tratto gastroenterico. È una patologia molto rara: sono stati descritti poco più di 200 casi. L'incidenza non varia in rapporto al sesso e all'età. Si manifesta con sintomatologia intestinale, dipendente dalla sede e dalla profondità dell'infiltrato. Nelle forme ad interessamento mucoso si può presentare con diarrea, dolore addominale, calo ponderale, ritardo di crescita, presenza di sangue occulto fecale ed anemia. Nel caso di estensione alla tonaca muscolare saranno presenti segni e sintomi di ostruzione intestinale. Infine, nel caso di interessamento sieroso si avrà meteorismo e ascite. La gastroenterite eosinofila primitiva è spesso associata ad allergie alimentari e disordini ipereosinofili sistemici. Istologicamente si caratterizza per la presenza di un infiltrato eosinofilo in uno dei tre strati della parete intestinale con segni di degranolazione e deposizione di proteina cationica nella mucosa intestinale. Nei due terzi dei casi si può associare un'eosinofilia periferica. Nella forma con infiltrazione mucosa macroscopicamente si evidenzia ispessimento delle pliche, deformazione del lume, riduzione della peristalsi, mucosa eritematosa e friabile.

La diagnosi è innanzitutto clinica, confermata dall'esame biptico e dalla diagnosi differenziale con le forme secondarie. La terapia di prima scelta sono i corticosteroidi, ma si possono somministrare anche stabilizzanti delle mastocellule, antistaminici, anti-leucotrieni, analoghi della somatostatina. Nelle forme associate ad allergie alimentari può essere utile una dieta di restrizione. La resezione chirurgica si rende necessaria nel caso di stenosi intestinale.

La terza forma primitiva è rappresentata

dalla sindrome ipereosinofila con coinvolgimento gastroenterico. Si tratta di un disordine raro che presenta una maggiore incidenza tra i 30 e i 50 anni ed il rapporto M/F è di 3/1. Si caratterizza per la presenza di eosinofilia periferica (>1500/mm³) associata a segni e sintomi del coinvolgimento d'organo. Anche in questo caso è importante la diagnosi differenziale con altre forme di patologie ipereosinofile.

La sintomatologia clinica è aspecifica, si presenta infatti con: astenia, fatica, calo ponderale, dolore addominale, sudorazione notturna. I sintomi specifici dipendono dagli organi coinvolti: nel 90% dei casi si verifica un interessamento dell'apparato cardiovascolare e del SNC e SNP, nel 55% della cute, nel 50% dell'apparato respiratorio, nel 35% di fegato e milza, nel 25% dell'apparato digerente. La prognosi dipenderà dall'organo coinvolto, sarà peggiore nel caso di coinvolgimento dell'apparato cardiovascolare e dell'intestino. Dal punto di vista istologico è simile alla gastroenterite eosinofila. Anche in questo caso il trattamento di prima scelta è rappresentato dai corticosteroidi. In caso di steroidoresistenza si possono utilizzare idrossiurea, vincristina, clorambucile e INF- α . Se sono presenti ulcerazioni mucose si potrà utilizzare l'Imatinib. Infine, in futuro, si potrebbero utilizzare gli anticorpi monoclonari diretti contro l'IL-5 (4).

Tra le forme secondarie, importanti sono le infezioni parassitarie, soprattutto da elminti. In tali casi l'eosinofilia è conseguente ad una reazione immunitaria di tipo T_H2 ed è mediata dalla produzione di IL-5. Gli eosinofili svolgono un'azione antiparassitaria legata alla liberazione delle proteine dei granuli citotossici sulla superficie dei parassiti. L'eosinofilia è indotta non solo nel sito d'infezione ma anche in sedi lontane del tratto GE. Dopo la fase acuta, il parassita non è più individuabile morfologicamente ma i test sierologici rimangono positivi. Un esempio di infezione parassitaria associata ad ipereosinofilia è quella da *Anisakis simplex*, nematode appartenente alla famiglia degli ascaridi. Dal punto di vista clinico si presenta con dolore addominale, nausea, vomito. La diagnosi viene effettuata nelle fasi iniziali mediante l'identificazione del parassita all'esame endoscopico. Nelle fasi avanzate non sarà più possibile identificare il parassita con tale metodica, né sarà possibile individuarlo al-

l'esame fecale. In tali casi importante è il riscontro di enterite eosinofila e la presenza di immunoglobuline specifiche nel siero (5).

L'eosinofilia associata ad ipersensibilità può essere di due tipi: IgE mediata e cellulomediata. In tali casi i mediatori prodotti da mastociti ed eosinofili sono responsabili di sintomi ed alterazioni sistemiche tipiche delle reazioni allergiche (6).

Infine, frequente è il riscontro di eosinofilia in pazienti affetti da malattie infiammatorie come la malattia da reflusso gastroesofageo, la malattia celiaca e le malattie infiammatorie croniche dell'intestino (7). In particolare, nella malattia celiaca si può evidenziare un granuloma costituito da linfociti ed eosinofili in sede sottotopeliale. Il ruolo svolto dagli eosinofili in alcune patologie dell'apparato digerente rimane ancora sconosciuto.

Nella maggior parte dei casi la diagnosi è istologica ed endoscopica. Per tale motivo può essere utile il supporto della "push and pull enteroscopy", una forma di endoscopia che permette di esplorare tutto il tratto gastroenterico tramite due palloncini che una volta gonfi possono ancorarsi alla parete intestinale per permettere la progressione dello strumento. L'esplorazione di tutto il tratto intestinale permetterà non solo una diagnosi macroscopica, ma anche istologica, grazie alla possibilità di effettuare biopsie (8).

Bibliografia

1. MacDonald TT, Monteleone G. Immunity, Inflammation and Allergy in the Gut. *Science* 2005;207:1920-1025.
2. Farhodi A, Banan A, Field J et al. Intestinal barrier: an interface between health and disease. *J Gastr and Hep* 2003;18:470-477.
3. Straumann A. The physiological and pathophysiological roles of eosinophils in the gastrointestinal tract. *Allergy* 2004;59:15-25.
4. Hogan SP, Rothenberg ME. The eosinophil as a therapeutic target in gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1231-1240.
5. Onah DN, Nawa Y. Mucosal immunity against parasitic gastrointestinal nematodes. *Korean J Parasitol* 2000;38:209-236.
6. Picado C. Aspirin intolerance and nasal polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002;2:488-493.
7. Bochner BS, Busse WW. Allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:953-959.
8. Keuchel M, Hagenmuller F. Small bowel endoscopy. *Endoscopy* 2005;37:122-132.



LA DESENSIBILIZZAZIONE NELL' ALLERGIA ALIMENTARE

GIAMPIERO PATRIARCA

Direttore del Servizio di Allergologia - Università Cattolica del Sacro Cuore - Policlinico "A.Gemelli" - Roma

Secondo la più recente classificazione dell'EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) tutte le reazioni avverse, di natura non tossica, ad un alimento dovrebbero essere considerate delle reazioni da ipersensibilità (1). Qualora si riesca a dimostrare una patogenesi immunologica della reazione si può correttamente parlare di allergia alimentare. A seconda del meccanismo patogenetico coinvolto si possono distinguere un'allergia alimentare IgE-mediata ed un'allergia alimentare non IgE-mediata.

Se non è possibile invece dimostrare un coinvolgimento del sistema immunitario occorre utilizzare l'espressione "reazioni da ipersensibilità di natura non allergica". Questo gruppo va così a comprendere quelle che in passato venivano chiamate intolleranze alimentari.

L'eliminazione dalla dieta dell'alimento verso cui il paziente è allergico rappresenta il trattamento principale per prevenire ulteriori reazioni nel soggetto con allergia alimentare. La completa eliminazione dalla dieta dell'alimento allergizzante non è un'opzione terapeutica sempre praticabile, in quanto l'alimento può essere un componente essenziale della dieta (come ad esempio il latte o le uova) oppure perché può essere difficile identificare allergeni nascosti (2) o cross-reagenti.

Quando questa opzione terapeutica è impraticabile o quando le manifestazioni cliniche persistono anche dopo questo primo step, è necessario utilizzare farmaci che modifichino la risposta infiammatoria. H1-antistaminici, corticosteroidi e stabilizzanti di membrana, come il sodio cromoglicato, rappresentano i farmaci di scelta, anche se una terapia farmacologica cronica non è sempre in grado di prevenire la comparsa di sintomi.

Una desensibilizzazione spontanea si verifica generalmente nel 44-87% dei pazienti

con età inferiore a 3 anni (3, 4). Tale percentuale scende invece al 19% quando vengono presi in esame dei pazienti con età superiore ai 3 anni (3). Da tali dati si evince pertanto che maggiore è l'età del paziente, minore è la possibilità di una desensibilizzazione spontanea.

Per queste ragioni, nei pazienti che non possono evitare l'esposizione nell'ambiente lavorativo all'alimento allergizzante (ad esempio cuochi o lavoratori dell'industria casearia) o che non possono seguire un regime dietetico-alimentare adeguato, deve essere presa in considerazione la possibilità di un trattamento desensibilizzante specifico (5).

La desensibilizzazione per via parenterale è stata già tentata in passato, ma con pesanti effetti collaterali e scarsi risultati (6, 7). Più recentemente la desensibilizzazione per via sottocutanea è stata utilizzata per la terapia dell'allergia alle arachidi (8, 9). La dose di mantenimento è stata raggiunta in tutti i pazienti con una metodica rush e tutti i pazienti trattati hanno mostrato una aumentata tolleranza all'allergene al termine del trattamento (senza però arrivare ad una completa tolleranza), dimostrata con test di provocazione orale in doppio cieco; non si sono però evidenziate delle modificazioni immunologiche a carico delle IgE e delle IgG4 specifiche per l'allergene.

Va inoltre segnalato anche il fatto che sia durante la fase di induzione che di mantenimento si sono verificate numerose reazioni avverse (orticaria, broncospasmo), che hanno richiesto anche terapia con adrenalina.

Maggiormente degna di attenzione è senz'altro la desensibilizzazione specifica per via orale. Il primo tentativo coronato da successo risale al 1912 e riguarda il caso di un bambino con allergia all'uovo, trattato con dosi progressivamente crescenti

di ovomucoide (10).

Successivamente sono stati fatti altri tentativi sporadici di desensibilizzazione per via orale, peraltro tutti con successo, in pazienti con allergia al latte vaccino (11, 12).

Nonostante alcuni pareri negativi (13-15), peraltro non suffragati da esperienze sperimentali personali, la desensibilizzazione per via orale è stata utilizzata recentemente per trattare pazienti con allergia alimentare anche da altri autori e con una notevole percentuale di successi (16-20).

Il nostro gruppo utilizza ormai da molti anni la desensibilizzazione specifica per via orale per il trattamento dell'allergia alimentare, utilizzando degli schemi standardizzati (21-25).

Abbiamo utilizzato tale metodica presso il Servizio di Allergologia del Policlinico Gemelli e, dividendo i pazienti in base all'alimento responsabile, i risultati possono essere riepilogati come segue:

- a) per quel che riguarda il latte (35 casi), il trattamento è stato abbandonato dai pazienti in 5 casi; in 23 dei rimanenti 30 il trattamento è stato completato in 3-12 mesi; in 7 casi il trattamento è stato interrotto per il verificarsi di effetti collaterali che non si è riusciti a controllare;
- b) per quel che riguarda l'uovo (22 casi), il trattamento è stato abbandonato in 4 casi; in 15 dei rimanenti 18 il trattamento è stato completato in 3-8 mesi; in 2 casi il trattamento è stato interrotto per gli effetti collaterali e in un caso si è riusciti solo a raggiungere una tolleranza parziale nei confronti dell'uovo;
- c) per quel che riguarda l'albume dell'uovo (3 casi) il trattamento è stato completato con successo in 2 mentre il terzo è riuscito a raggiungere solo una tolle-



- ranza parziale nei confronti dell'alimento;
- d) per quel che riguarda il merluzzo (13 casi), il trattamento è stato abbandonato in 2 casi; in 10 dei rimanenti 11 il trattamento è stato completato in 4-10 mesi; il paziente rimanente non è riuscito a completare il trattamento per gli effetti collaterali;
- e) per quel che riguarda l'arachide (2 casi) il trattamento è stato completato da un solo paziente mentre l'altro ha abbandonato;
- f) per quel che riguarda l'arancia (2 casi), il mais (2 casi), il frumento (2 casi), la mela (1 caso), la sogliola (1 caso) e la pesca (1 caso) il trattamento è stato completato in 3 mesi;
- g) per quel che riguarda i fagioli (1 caso) il trattamento non è stato completato dal paziente.

In totale, un trattamento desensibilizzante specifico è stato eseguito 87 volte. In 14 casi i pazienti hanno abbandonato il trattamento. Nei rimanenti 73 il trattamento è stato completato con successo in 61 casi (83,6%), in 2 casi è stata raggiunta solo una tolleranza parziale (2,7%); in 10 casi (13,7%) non è stato possibile completare il trattamento per la comparsa di effetti collaterali, non gestibili con una terapia sintomatica.

Come terapia di mantenimento, è stato consigliato ai pazienti di mangiare l'alimento verso cui erano allergici almeno 2 volte a settimana per non perdere la tolleranza acquisita.

Durante il trattamento desensibilizzante specifico per via orale, abbiamo osservato una diminuzione statisticamente significativa delle IgE specifiche dopo 6 ($p < 0,01$), 12 ($p < 0,01$) e 18 mesi ($p < 0,01$) e un aumento statisticamente significativo delle IgG4 specifiche dopo 6 ($p < 0,01$), 12 ($p < 0,01$) e 18 mesi ($p < 0,01$).

La possibilità che nei nostri pazienti possa essersi verificata una desensibilizzazione spontanea può essere esclusa poiché generalmente questo fenomeno avviene in qualche anno seguendo una rigida dieta di eliminazione. Nella nostra casistica tutti i pazienti sono stati desensibilizzati in un breve periodo di tempo (approssimativa-

mente 4-8 mesi), mangiando ogni giorno, a dosi crescenti, l'alimento verso cui erano allergici.

Si può ipotizzare che la desensibilizzazione per via orale con alimenti possa essere mediata da un meccanismo simile a quanto avviene durante l'immunoterapia specifica con allergeni respiratori o con veleno di imenotteri. Infatti, nella nostra casistica, abbiamo osservato una diminuzione statisticamente significativa delle IgE specifiche ed un aumento statisticamente significativo delle IgG4 in tutti i pazienti. In un paziente abbiamo osservato anche una diminuzione della produzione da parte dei linfociti T di interleuchina-4 (che induce la sintesi di IgE) e un aumento della produzione di interferon- γ (che inibisce la sintesi di IgE), sia spontaneamente, sia dopo stimolazione con l'allergene o con mitogeni (23).

Bibliografia

- 1) Johansson SGO, O'B Hourihane J, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wüthrich B. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-824.
- 2) Cantani A. Hidden presence of cow's milk protein in foods. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1999;9:141-145.
- 3) Bock SA. The natural history of food sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:173-177.
- 4) Høst A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. *Allergy* 1990;45:587-596.
- 5) McEwen LM. Hyposensitization. In: Brostoff J, Challacombe SJ, eds. *Food Allergy and Intolerance*. London, Baillier Tindall, 1988: 985-994.
- 6) Blamoutier P, Vallery-Radot P. Un cas d'allergie au lait avec phenomenes de grand choc chez un adulte. *Sem Hop* 1956;32:2841-2843.
- 7) Goldstein GB, Heiner DC. Clinical and immunological perspectives in food sensitivity. *J Allergy* 1970;46:270-291.
- 8) Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock A, Christensen F, Leung DYM. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:256-262.
- 9) Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung DYM. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:744-751.
- 10) Schloss OM. A case of allergy to common foods. *Am J Dis Child* 1912;342-362.
- 11) Ratner B. The treatment of milk allergy and its basic principles. *JAMA* 1935;105:934-940.
- 12) Vaillaud JC, Manassero J, Poirée M. Intolérance à la β lactoglobuline avec choc anaphylactique, améliorée par la désensibilisation. *Pediatrie* 1969;24:585-595.
- 13) Goldstein GB, Heiner DC. Clinical and immunological perspectives in food sensitivity. *J Allergy* 1970;46:270-291.
- 14) Bahna SL. Oral desensitization with cow's milk allergy in IgE-mediated cow's milk allergy. *Contra! Monogr Allergy* 1996;32:233-235.
- 15) Sampson HA. Immunological approaches to the treatment of food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12 (suppl. 14):91-96.
- 16) Poisson A, Thomas G, Jean-Landais N, Giaufre E. Accoutumance rapide par voie orale au lait de vache dans un cas d'allergie alimentaire sévère chez l'enfant. *Rev Fr Allergol* 1987;27:31-32.
- 17) Wüthrich B. Oral desensitization with cow's milk in cow's milk allergy. *Monogr Allergy* 1996; 32:236-240.
- 18) Bauer A, Ekanayake Mudiyansele S, Wigger-Alberti W, Elsner P. Oral rush desensitization to milk. *Allergy* 1999;54:892-902.
- 19) Bucher C, Wüthrich B. Oral desensitization in cow's milk allergy. *Ital J Allergy Clin Immunol* 2000; 10 (suppl. 1): 119-120.
- 20) Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004; 59: 980-987.
- 21) Patriarca G, Romano A, Venuti A, Schiavino D, Di Rienzo V, Nucera E, Pellegrino S. Oral specific hyposensitization in the management of patients allergic to food. *Allergol Immunopathol* 1984; 12:275-281.
- 22) Patriarca G, Schiavino D, Nucera E, Schinco G, Milani A, Gasbarrini G. Food allergy in children: results of a standardized protocol for oral desensitization. *Hepatogastroenterology* 1998; 45:52-58.
- 23) Nucera E, Schiavino D, D'Ambrosio C, Stabile A, Rumi C, Gasbarrini G, Patriarca G. Immunological aspects of oral desensitization in food allergy. *Dig Dis Sci* 2000;45:637-641.
- 24) Patriarca G, Buonomo A, Roncallo C, Del Ninno M, Pollastrini E, Milani A, De Pasquale T, Gasbarrini G, Schiavino D, Nucera E. Oral desensitization in cow milk allergy: immunological findings. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2002; 15:53-58.
- 25) Patriarca G, Nucera E, Roncallo C, Pollastrini E, Bartolozzi F, De Pasquale T, Buonomo A, Gasbarrini G, Di Campli C, Schiavino D. Oral desensitizing treatment in food allergy: clinical and immunological results. *Aliment Pharmacol Therapy* 2003;17:459-465.



ALLERGIA SISTEMICA AL NICHEL SOLFATO

DOMENICO SCHIAVINO

Servizio di Allergologia - Università Cattolica del Sacro Cuore - Policlinico "A.Gemelli" - Roma

L'allergia al nichel solfato è la più comune allergia da contatto in costante aumento soprattutto nei paesi industrializzati. Il nichel è un metallo ubiquitario, contenuto in una serie di accessori ed utensili di quotidiano utilizzo (orecchini, occhiali, monete, bottoni, utensili da cucina, etc.).

Dagli anni '30, con l'incremento nell'utilizzo di gioielli ed altri oggetti personali, che rilasciano questo metallo, l'allergia al nichel ha interessato le giovani donne.

La prevalenza dell'allergia al nichel è stimata nella popolazione generale dei paesi industrializzati intorno al 10-15% con punte fino al 20% nelle donne e al 4-7% negli uomini (1-3).

Un meccanismo immunologico di IV tipo è stato chiamato in causa nella genesi dell'allergia da contatto al nichel solfato; la diagnosi di questa allergia si fonda, infatti, oltre che sulla storia clinica soprattutto sulla positività del patch test con solfato di nichel.

Negli ultimi anni sono state segnalate manifestazioni cliniche provocate dall'allergia al nichel diverse da quelle da contatto.

Sono stati descritti casi nei quali l'applicazione di protesi dentarie o ortopediche in soggetti allergici al nichel solfato (patch test positivo) ha comportato lo sviluppo in alcuni di loro di un eczema generalizzato (4, 5), mentre in altri di un'orticaria generalizzata (6, 7).

La permanenza di protesi dentarie nel cavo orale di pazienti con patch test positivo al nichel solfato può indurre, in alcuni di loro, la comparsa di stomatiti da contatto e lesioni della mucosa orale (8, 9).

Un'esposizione al nichel può avvenire, inoltre, attraverso l'ingestione di alimenti contenenti nichel, soprattutto vegetali, a concentrazioni variabili, ma in genere dell'ordine di 0,01-10 microg/g.

In letteratura sono riportati molti studi, condotti al fine di analizzare possibili manifestazioni cliniche in seguito all'esecuzione di test di provocazione orale con il nichel.

Alcuni studi hanno dimostrato la comparsa di una riacutizzazione di precedenti lesioni da contatto e l'insorgenza di lesioni diffuse di tipo tossico-dermico dopo test di provocazione orale con il nichel, condotto in pazienti con DAC da nichel (10-12).

È stata dimostrata la relazione intercorrente tra l'esposizione orale al nichel e la comparsa di un eczema vescicolare ricorrente delle palme delle mani - *pompholyx* - in soggetti sensibili al metallo, ponendo l'attenzione al rapporto tra l'intensità delle lesioni cutanee e le dosi orali somministrate (13, 14).

È stata recentemente descritta in letteratura (15) l'insorgenza di "*baboon syndrome*" (eritema pruriginoso con edema dei glutei e delle flessure maggiori) in una donna con dermatite allergica da contatto da nichel dopo test di provocazione orale con 10 mg di nichel solfato.

In alcuni studi (16-18) è stata evidenziata la comparsa di reazioni cutanee estese caratterizzate da rash maculo-papulare pruriginoso e reazioni simil-vasculitiche sulla cute sana degli arti inferiori di soggetti sensibili al nichel in seguito all'esecuzione di un test di provocazione orale con nichel solfato.

Alcuni pazienti sviluppano un eczema generalizzato conseguente all'assunzione orale di nichel o come complicanza di una dermatite da contatto e, al fine di trovare una relazione tra il quadro cutaneo e il nichel, questi individui sono stati sottoposti ad un test di provocazione orale con il nichel, mostrando la comparsa di lesioni cutanee simili (19-21).

Secondo i differenti tipi di esposizione al nichel solfato (locale o sistemica), alcuni pazienti possono sviluppare un'orticaria da contatto o generalizzata (20, 22-24).

In letteratura sono riportati alcuni casi in cui un'esposizione professionale al nichel ha comportato in soggetti sensibili al metallo la comparsa di sintomi respiratori (rinite o asma). In proposito, è stato riportato il caso di una donna che dopo aver lavorato 2 anni come saldatrice ha cominciato a presentare una sintomatologia rinitica persistente. L'esame allergologico dimostrò un patch test fortemente positivo ed un test di provocazione nasale con nichel solfato parimenti positivo per il nichel solfato (25).

Alcuni *case report* (26-30) hanno dimostrato, inoltre, l'importanza del nichel nella comparsa di una sintomatologia asmatica nei lavoratori delle industrie dei metalli pesanti; in questi individui sia il patch test che il test di provocazione bronchiale con il nichel solfato sono risultati positivi.

La patogenesi di queste reazioni respiratorie non è del tutto chiara, anche perché alcuni autori hanno riportato la positività di test cutanei e sierologici per IgE nichel-specifiche (28, 29).

La letteratura riporta due studi condotti sui cambiamenti immuno-istopatologici a livello della mucosa gastrointestinale in pazienti con allergia al nichel (31,32).

Nel primo, 20 pazienti con orticaria dopo l'ingestione di alimenti contenenti nichel e risultati positivi al test di provocazione orale con il nichel hanno mostrato all'esame istologico un infiltrato flogistico linfoplasmacellulare a livello antrale, associato a deformazione dei villi duodenali (31).

Il secondo è il *case report* di una bambina con allergia da contatto al nichel solfato, che dopo aver ingerito una moneta è stata



sottoposta ad endoscopia, grazie alla quale è stato possibile osservare delle placche eritematose moderatamente friabili ed esudative localizzate nel corpo gastrico, e all'esame istologico che ha evidenziato un'infiltrazione linfocitaria e plasmacellulare, un'area focale di mucosa in fase di rigenerazione e un'architettura irregolare con figure mitotiche superficiali (erosione in fase di rigenerazione) (32).

Questo dimostra che il nichel, assunto per via orale, può provocare disturbi di tipo gastrointestinale.

In una nostra casistica di pazienti con orticaria cronica la prevalenza dell'allergia sistemica al nichel si aggira intorno al 1,64%; infatti solo in 5 soggetti su 304 è stato possibile attribuire un ruolo eziopatogenetico del nichel nella genesi dell'orticaria (questi pazienti avevano presentato un miglioramento significativo dall'esecuzione di una dieta *nickel-free* e un test di provocazione orale positivo con il nichel). L'osservazione, invece, di una popolazione di pazienti con dermatite allergica da contatto e patch test positivo al nichel solfato ha permesso di identificare nel 22% dei casi (239/1086) la relazione esistente tra ingestione di alimenti ad alto contenuto di nichel e disturbi sistemici cutanei (orticaria, angioedema, eritema ed eczema diffuso) e/o gastrointestinali.

Alla luce di tale dato ci sembra che sia utile approfondire la diagnostica allergologica con una dieta *nickel-free* e con i test di provocazione specifici in tutti i soggetti con patch test positivi per il nichel e sintomi sistemici, anche al fine di intraprendere un trattamento iposensibilizzante specifico (20).

A conclusione di questo breve report possiamo dunque affermare che:

1. il nichel può indurre in alcuni soggetti già affetti da DAC anche disturbi siste-

mici (orticaria, eczema, sintomi gastro-intestinali e respiratori);

2. la dieta *nickel-free* è utile nel ridurre significativamente i sintomi sistemici in quei pazienti con allergia sistemica al nichel solfato;

3. un trattamento iposensibilizzante specifico con piccole dosi di nichel solfato per via orale è utile in oltre il 60% dei pazienti per indurre un miglioramento dell'80% dei sintomi sistemici dei pazienti con allergia sistemica al nichel.

Bibliografia

1. Nethercott JR, Holness DL. Cutaneous nickel sensitivity in Toronto, Canada. *J Am Acad Derm* 1990;22:756-761.
2. Greig JE, Carson CF, Stuckey MS, Riley TV. Prevalence of delayed hypersensitivity to the European standard series in a self-selected population. *Australas J Dermatol* 2000;41:86-89.
3. Schafer T, Bohler E, Rushdorfer S, Weigl L, Wessner D, Filipiak B, Wichmann HE, Ring J. Epidemiology of contact allergy in adults. *Allergy* 2001;56:1192-1196.
4. Levantine AV, Bettley FR. Sensitivity to metal dental plate. *Proc R Soc Med* 1974;67:1007.
5. Oleffe J, Wilmet J. Generalized dermatitis from an osteosynthesis screw. *Contact Dermatitis* 1980;6:365.
6. Espana A, Alonso ML, Soria C, Guimaraens D, Ledo A. Chronic urticaria after implantation of 2 nickel-containing dental prostheses in a nickel-allergic patient. *Contact Dermatitis* 1989;21:204-205.
7. Fernandez-Redondo V, Gomez-Centeno P, Toribio J. Chronic urticaria from a dental bridge. *Contact Dermatitis* 1998;38:178-179.
8. Romaguera C, Vilaplana J, Grimalt F. Contact stomatitis from a dental prosthesis. *Contact Dermatitis* 1989;21:204.
9. Alanko K, Kanerva L, Jolanki R, Kannas L, Estlander T. Oral mucosal diseases investigated

by patch testing with a dental screening series. *Contact Dermatitis*. 1996;34:263-267.

10. Christensen OB, Beckstead JH, Daniels TE, Maibach HI. Pathogenesis of orally induced flare-up reactions at old patch sites in nickel allergy. *Acta Derm Venereol* 1985;65:298-304.

11. Moller H, Ohlsson K, Linder C, Bjorkner B, Bruze M. The flare-up reactions after systemic provocation in contact allergy to nickel and gold. *Contact Dermatitis* 1999;40:200-204.

12. Hindsen M, Bruze M, Christensen OB. Flare-up reactions after oral challenge with nickel in relation to challenge dose and intensity and time of previous patch test reactions. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:616-623.

13. Gawkrödger DJ, Cook SW, Fell GS, Hunter JA. Nickel dermatitis: the reaction to oral nickel challenge. *Br J Dermatol* 1986;115:33-38.

14. Moller H. Yes, systemic nickel is probably important!. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:511-513.

15. Kolodziej T, Szepietowski JC, Sikora J, Bialynick-Birula R. The baboon syndrome due to nickel. *Acta Dermatovenerol Croat* 2003;11:29-31.

16. Menne T, Hjorth N. Reactions from systemic exposure to contact allergens. *Seminar Dermatol* 1982;1:15-24.

17. Veien NK, Hattel T, Justesen O, Norholm A. Oral challenge with nickel and cobalt in patients with positive patch tests to nickel and/or cobalt. *Acta Derm Venereol* 1987;67:321-325.

18. Jensen CS, Menne T, Lisby S, Kristiansen J, Veien NK. Experimental systemic contact dermatitis from nickel: a dose-response study. *Contact Dermatitis* 2003;49:124-132.

19. Veien NK, Hattel T, Justesen O, Norholm A. Oral challenge with nickel and cobalt in patients with positive patch tests to nickel and/or cobalt. *Acta Derm Venereol* 1987;67:321-325.

20. Panzani RC, Schiavino D, Nucera E, Pellegrino S, Fais G, Schinco G, Patriarca G. Oral hyposensitization to nickel allergy: preliminary clinical results. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:251-254.

21. Dou X, Liu LL, Zhu XJ. Nickel-elicited systemic contact dermatitis. A report of 20 cases and review of the literature. *Contact Dermatitis* 2003;48:126-129.

22. Christensen OB, Lindstrom C, Lofberg H, Moller H. Micromorphology and specificity of orally induced flare-up reactions in nickel-sensitive patients. *Acta Derm Venereol* 1981;61:505-510.

23. Espana A, Alonso ML, Soria C, Guimaraens D, Ledo A. Chronic urticaria after implantation of 2 nickel-containing dental prostheses in a nickel-allergic patient. *Contact Dermatitis* 1989;21:204-205.

24. Abeck D, Traenckner I, Steinkraus V, Vieluf D, Ring J. Chronic urticaria due to nickel intake. *Acta Derm Venereol* 1993;73:438-439.

25. Niordson AM. Nickel sensitivity as a cause of rhinitis. *Contact Dermatitis* 1981;7:273-274.

Tabella 1: Schema della terapia iposensibilizzante specifico per via orale per il nichel solfato

- 1 granulo (0,1 ng) a giorni alterni per 45 giorni;
- 1 granulo (0,1 ng)/die per 45 giorni;
- 1 granulo (0,1 ng)/ 2 granuli (0,2 ng) a giorni alterni per 45 giorni;
- 2 granuli (0,2 ng)/die per 45 giorni;
- 2 granuli (0,2 ng)/ 1 granulo (0,1 ng) a giorni alterni per 45 giorni;
- 1 granulo (0,1 ng)/die per 45 giorni;
- 1 granulo (0,1 ng) a giorni alterni per 45 giorni.



26. Malo JL, Cartier A, Doepner M, Nieboer E, Evans S, Dolovich J. Occupational asthma caused by nickel sulfate. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69:55-59.
27. Novey HS, Habib M, Wells ID. Asthma and IgE antibodies induced by chromium and nickel salts. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:407-412.
28. Shirakawa T, Kusaka Y, Morimoto K. Specific IgE antibodies to nickel in workers with known reactivity to cobalt. *Clin Exp Allergy* 1992;22: 213-218.
29. Estlander T, Kanerva L, Tupasela O, Keskinen H, Jolanki R. Immediate and delayed allergy to nickel with contact urticaria, rhinitis, asthma and contact dermatitis. *Clin Exp Allergy*. 1993;23: 306-310.
30. De Hauteclouque C, Morisset M, Kanny G, Kohler C, Mouget B, Moneret-Vautrin DA. Occupational asthma due to hard metals hypersensitivity. *Rev Mal Respir* 2002;19:363-365.
31. Di Gioacchino M, Masci S, Cavallucci E, Pavone G, Andreassi M, Gravante M, Pizzicannella G, Boscolo P. Immuno-histopathologic changes in the gastrointestinal mucosa in patients with nickel contact allergy. *G Ital Med Lav* 1995;17: 33-36.
32. Mahdi G, Israel DM, Hassall E. Nickel dermatitis and associated gastritis after coin ingestion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:74-76.

IMMUNOPATOGENESI DELLA SINDROME SISTEMICA DA ALLERGIA A NICHEL

MARIO DI GIOACCHINO

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Sezione di Allergologia, Immunologia Clinica e Medicina del Lavoro Università "G. D'Annunzio" - Chieti

La patogenesi della sensibilità al nichel classicamente coinvolge immunoreazioni di tipo IV, cellulose mediate, il cui effettore cellulare principale è la cellula T CD8 positiva.

Sinteticamente l'antigene Ni in forma ionica (e.g., Ni²⁺) può essere presentato attraverso una via che prevede il *binding* diretto all'MHC (*Major Histocompatibility Complex*) o dopo un legame con proteine, quali la cisterina e l'istidina. L'antigene viene così presentato alle cellule T come complesso metallo-peptide. Gli studi finora effettuati purtroppo non hanno ancora ben caratterizzato le linee cellulari T specifiche per l'antigene Ni negli allergici, in quanto non sono state identificate sicure differenze tra linfociti T specifici di allergici rispetto a non allergici. E' praticamente certo tuttavia che i linfociti T Ni²⁺ reattivi presenti nel sangue e nella cute di soggetti nichel sensibili siano le cellule effettrici della dermatite da contatto da nichel. La patologia cutanea si svolge classicamente in 4 fasi, la iniziazione, la amplificazione,

il danno e la risoluzione. Nei soggetti sensibilizzati le cellule T antigene specifiche ricircolano nella cute sia a livello del derma che dell'epidermide. Le cellule dendritiche dopo il contatto con il nichel proliferano ed inducono un'espansione sia delle cellule CD8+ che CD4+ specifiche. Le CD8+T citotossiche insieme ai linfociti T CD4+ (sia T_{H1} che T_{H2} specifici per l'antigene) direttamente ledono i cheratinociti e rilasciano citochine nell'ambiente. Viene così amplificata la risposta per la partecipazione dei cheratinociti attivati alla reazione attraverso il rilascio di citochine proinfiammatorie (IL-1, TNF- α e GM-CSF) e di chemochine (es. IP-10, Mig, I-TAC, MCP-1 e RANTES), e con l'espressione *de novo* di molecole di adesione (es. ICAM-1) e di molecole MHC di classe II. L'attivazione di tali processi porta ad un massivo reclutamento di linfociti T, specialmente di tipo 1, con citotossicità diretta sui cheratinociti e con produzione di IFN- γ che induce in questa fase una up-regolazione delle molecole di MHC classe I

che promuovono la citotossicità mediata da T CD8+. La conseguenza di tali fenomeni cellulari è la comparsa della lesione a livello cutaneo, con spongiosi ed i tipici danni della dermatite allergica da contatto. La risoluzione della patologia è anch'essa un processo attivo e coinvolge probabilmente i linfociti T CD4+ regolatori, attraverso la produzione di IL-10. Tale citochina induce una riduzione dell'attività delle cellule dendritiche e delle cellule T. L'attivazione di tali cellule T-reg sembra sia dovuta all'attività di chemochine I-309, prodotte da linfociti T e cheratinociti. Alcuni soggetti con DAC da nichel manifestano sintomi anche a livello sistemico, ad esempio nella cute in zone diverse da quelle di contatto, a livello intestinale o respiratorio. E' stato dimostrato come sia possibile elicitare tale sintomatologia attraverso l'ingestione di nichel (sia associato ad alimenti che sperimentalmente con i test di provocazione specifici). Tali reazioni, presenti in alcuni individui con DAC da nichel, sembrano coinvolgere altri meccani-



smi immunopatogenetici oltre a quelli descritti per la cute. In particolare si assiste in questi soggetti ad una infiltrazione T linfocitaria della mucosa intestinale da parte di linfociti T CD4+, con una importante riduzione delle cellule T CD8 positive. Sia *in vivo* che *in vitro* (*ex vivo*) è possibile in tali soggetti osservare dopo provocazione la produzione di alti livelli di IL-5 (citochina tipica del pattern T_H2) con un aumento dei valori di proteina cationica degli eosinofili. Recenti lavori hanno anche fatto osservare (sempre in soggetti con sensibilità da nichel ingerito con la dieta, rispetto ai pazienti con la sola manifestazione cutanea) come sia, al contrario, ridotta la produzione *in vitro* di IL-17, citochina tipica del pattern T_H2. Tali osservazioni fanno ritenere che i pazienti con sensibilità sistemica al nichel rappresentino un *sub-set* distinto di pazien-

ti allergici al nichel, nei quali un ruolo fondamentale nella patologia è ricoperto dalle reazioni che coinvolgono il *pattern* di citochine T_H2, tipico delle reazioni allergiche di tipo I. Questo potrebbe anche spiegare il perché della possibilità di ottenere una desensibilizzazione antigene specifica simile a quella ottenuta con estratti allergenici per alimenti o pollini (allergia IgE mediata). E' anche suggestivo che la desensibilizzazione risulti efficace sui sintomi sistemici e non sulle lesioni cutanee secondarie alla attività di linfociti T CD8 citotossici.

Letture consigliate

- Di Gioacchino M, Boscolo P, Cavallucci E, Verna N, Di Stefano F, Di Sciascio M, Masci S, Andreassi M, Sabbioni E, Angelucci D, Conti P. *Lymphocyte subset changes in blood and gastrointestinal mucosa after oral nickel challenge, in nickel*

sensitized women. Contact Dermatitis 2000;43:306-211.

- Moed H, Boersma DM, Stoof TJ, Von Blomberg BME, Bruynzeel DP, Scheper RJ, Gibbs S, Rustemeyer T. *Nickel-responding T cells are CD4+CLA+CD45RO+ and express chemokine receptors CXCR3, CCR4 and CCR10. Br J Dermatol* 2004;151:32-41.

- Rustemeyer CS, Von Blomberg BME, Van Hoogstraten IMW, Bruynzeel DP, Scheper RJ. *Analysis of effector and regulatory immune reactivity to nickel. Clin Exper Allergy* 2004;34:1458-1466.

- Jensen CS, Lisby S, Larsen JK, Veien NK, Menné T. *Characterization of lymphocyte subpopulations and cytokine profiles in peripheral blood of nickel-sensitive individuals with systemic contact dermatitis after oral nickel exposure. Contact Dermatitis* 2004;50:31-38.

- Jensen CS, Menné T, Lisby S, Kristiansen J, Veien NK. *Experimental systemic contact dermatitis from nickel: a dose-response study. Contact Dermatitis* 2003;49:124-132.

DIETA POVERA DI NICHEL

ANNA PERINO

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

Il nichel è uno dei metalli più diffusi in natura e si trova come normale costituente in piccolissime quantità anche nell'organismo umano.

Il nichel si trova nell'aria, nell'acqua e nel suolo da cui si libera in presenza di un substrato acido. Il nichel è liberato nell'aria dagli impianti energetici e dagli inceneritori, quindi si deposita al suolo o permane per periodi variabili (normalmente prolungato) nell'atmosfera e poi ricade dopo il contatto con le gocce di pioggia. Il nichel può anche trovarsi sulla superficie dell'acqua quando è parte di una corrente di scolo. La maggior parte di tutti i composti di nichel liberati nell'ambiente aderisce ai sedimenti o alle particelle del suolo con un legame molto stretto che li immobilizza. A contatto con terreni acidi

il legame è meno forte e quindi il nichel diventa più mobile e spesso fuoriesce dalle acque sotterranee.

Non vi sono a disposizione molte informazioni intorno agli effetti del nichel sugli organismi al di fuori degli umani: sappiamo che elevate concentrazioni del metallo nei terreni sabbiosi possono danneggiare apertamente le piante e che elevate concentrazioni di nichel nelle acque di superficie possono diminuire il ritmo di crescita delle alghe. Anche i microrganismi possono presentare una diminuzione della crescita in presenza di nichel ma in genere in breve tempo acquisiscono resistenza.

Gli alimenti contengono naturalmente piccole quantità di nichel, mentre si sa che il cioccolato ed altri alimenti possono contenere elevate quantità e l'ingestione di

nichel aumenta quando si mangiano elevate quantità di vegetali provenienti da terreni inquinati.

La quantità di nichel negli alimenti, oltre alle altre variabili, può essere determinata dalla presenza di particolari microbi presenti nel terreno in cui è cresciuto.

I fumatori possono presentare una elevata introduzione di nichel nei polmoni ed infine il nichel può essere presente nei detersivi.

Di conseguenza l'uomo può essere esposto al nichel respirando l'aria, bevendo l'acqua, mangiando determinati cibi e fumando sigarette. Il contatto cutaneo con terreni contaminati o con l'acqua può anche rappresentare una fonte di esposizione.

In piccole quantità il nichel è essenziale, ma quando la sua assunzione è eccessiva,



possono prodursi danni alla salute. L'esposizione al nichel ed ai suoi composti determina la classica dermatite da contatto nei soggetti sensibilizzati, il cui primo sintomo è di norma il prurito seguito da manifestazioni eczematose nelle zone di contatto; viceversa il nichel ingerito può dare origine a tutta una serie di manifestazioni cutanee (dall'eczema, all'orticaria, al prurito *sine materia*), a manifestazioni gastrointestinali e secondo alcuni autori anche a forme di rinite persistente di non chiara origine o a forme di cefalea. L'assunzione giornaliera di nichel da parte degli americani adulti varia da 0,3 a 0,6 mg. Dall'1 al 10% del nichel ingerito è assorbito a livello GE ed il rimanente è escreto. Una elevata quantità di nichel è secreto nel sudore in cui si trova ad una concentrazione che varia da 7 a 270 µg/l. Si calcola per la popolazione italiana una assunzione giornaliera di circa 150 µg, che può giungere anche a 900 µg al giorno in presenza di diete molto ricche del metallo e l'assunzione può aumentare bevendo la prima acqua del rubinetto e con la cottura di cibi **acidi** in pentole di acciaio inossidabile.

In presenza di disturbi imputabili alla ingestione di nichel con gli alimenti l'unico trattamento per ora attuabile è la dieta, in genere molto onerosa per il paziente in quanto il nichel è contenuto in molti alimenti di uso comune nella dieta mediterranea, come si può vedere dalle *tabelle 1 e 2*. Dal punto di vista pratico, il problema può essere affrontato in tre modi:

- * stabilire una dieta standard con cibi che possono essere assunti e cibi vietati. In tal modo per almeno un mese i pazienti possono assumere solo i cibi permessi. In caso di miglioramento potranno essere assunti cibi "proibiti" in modesta quantità e con modeste variazioni qualitative per stabilire una specie di "soglia" di tollerabilità. In genere la dieta, se condotta correttamente, funziona ed il paziente è in grado di stabilire i suoi limiti di tollerabilità.
- * Suddivisione degli alimenti in quattro categorie a seconda del contenuto di nichel. In questo caso il paziente passerà dalla dieta più stretta a quella più largheggiante fino a raggiungere il proprio limite di tollerabilità (*tab. 2*).

Tabella 1: Contenuto di nichel negli alimenti

Alimento	Presenza di nichel	Quantità (µg/kg) Media	Ref. bibliogr.	Range
Aglio	-/+	-	-	-
Acqua minerale	-/+	10	[2]	2-10
Birra	-/+	10	[2]	3-20
Cacao	++++	9800	[2]	8200-12000
Caffè	+	20	[2]	6-40
Carni				
Manzo	+	8	[2,3]	<14-112
Maiale	+	20	[2,3]	<25-200
Agnello	+	19	[2,3]	<14-61
Pollame	+	14	[2,3]	<14-93
Cereali				
Avena	++++	1760	[2]	800-4700
Farina integrale	+++	229	[2,3]	19-800
Farina di mais	++	200	[2]	100-300
Farina di segale	++	125	[2,3]	<34-473
Farina 00	+	185	[2,3]	11-341
Orzo	+++	-	-	-
Riso integrale	++	210	[2]	80-450
Riso brillato (o pilato)	-/+	-	-	-
Cioccolato				
Al latte	+++	700	[2]	400-1200
Fondente	++++	1900	[2]	1300-2700
Coca Cola	-/+	-	-	-
Frutta				
Albicocche	++	100	[1]	-
Arance	++	67	[1,3]	<8-101
Banane	+	31	[2,3]	<9-109
Ciliegie	+++	157	[1,3]	<9-300
Lamponi	+++	159	[1,2,3]	<9-400
Limoni	++	96	[3]	<9-139
Mele	+	10	[2,3]	<9-36
Meloni	+++	-	-	-
Pere fresche	++	114	[2,3]	11-420
Pere cotte	+	-	-	-
Pesche	++	113	[3]	<9-331
Pompeimo	+++	41	[3]	19-111
Prugne secche	+++	600	[2]	500-800
Uva	+	13	[2,3]	10-40
Funghi	++	85	[2,3]	<9-610
Latte e derivati				
Latte fresco intero	+	20	[2]	0-130
Latte in polvere	+	50	[1]	-
Crema	+	30	[2]	10-40
Burro	++	100	[2]	30-200
Formaggi	++	100	[2]	20-340
Yogurt	+	30	[1,2]	4-50
Legumi				
Fagioli	+++	283	[2,3]	27-1000
Arachidi	++++	2800	[2]	1600-3900
Soia	++++	5200	[2]	4700-5900
Lievito artificiale (in polvere)	+++	-	-	-
Margarina	+++	340	[2]	20-2500
Marmellata	+	-	-	-
Olio di semi di girasole	-/+	-	-	-
Patate	+++	385	[2,3]	0-640
Pesce				
Aringhe	+	20	[2,3]	<13-680
Altro (di acqua dolce, pesce spada, gamberetti, cappe sante, e affini)	+	33	[2,3]	5-303
Rabarbaro	+	54	[3]	<7-193
Sale da cucina	-/+	-	-	-
Tè	+	50	[2]	20-90
Uova	+	31	[2,3]	10-35
Verdura				
Asparagi	+++	420	[2]	-
Broccoli	+++	193	[2,3]	<9-800
Carote	++	45	[2,3]	11-160
Cavolfiore	+++	275	[2,3]	<9-1000
Cavoli	+++	102	[2,3]	<7-630
Cetrioli	++	70	[2]	10-25
Cipolle	++	54	[2,3]	<7-420
Lattuga	++	12	[3]	<4-36
Melanzane	+	<9	[3]	<9-29
Pepe	++	35	[3]	<7-95
Piselli	+++	353	[2,3]	130-800
Pomodori	++	70	[2]	10-250
Sedano	+	14	[3]	<9-40
Spinaci	+++	276	[2,3]	12-2990
Vino	+	60	[2]	0-140
Alimenti in scatola				
Concentrato di pomodoro	++++	1150	[1]	800-1500
Altri	+++	450	[2]	0-610



* Calcolo della quantità di nichel ingerito giornalmente basandosi sulle tabelle precedenti. Pur essendo il metodo concettualmente più corretto, richiede un grosso impegno da parte del paziente con un calcolo assimilabile a quello del consumo calorico, ma ben diverso da questo se si pensa che il contenuto di nichel è molto variabile anche nello stesso tipo di cibo.

La procedura scientificamente più corretta comporterebbe un test di stimolazione specifica con nichel in modo da poter stabilire la soglia in grado di scatenare i sintomi; tale procedura deve comunque essere effettuata in assenza di sintomi e quindi preceduta in ogni modo da un periodo di dieta stretta al termine della quale il paziente se migliorato in genere non intende sottoporsi al challenge.

La situazione è comunque ancora più complessa se si tiene in considerazione che non sempre l'organismo è ugualmente reattivo al nichel ingerito, ma presenta bensì periodi di acuzie alternati a periodi di miglioramento anche spontanei. Spesso inoltre dopo una dieta ben condotta, il paziente può essere privo di sintomi importanti anche per lunghi periodi di dieta libera.

Il problema è indubbiamente complesso, ma dal punto di vista pratico una corretta diagnosi di allergia al nichel ed una corretta dieta possono realmente migliorare la qualità di vita del paziente che presenta questo tipo di allergia sistemica ed essere gratificanti per l'allergologo coinvolto in questa situazione.

Tabella 2: Dieta povera di nichel

CIBI PERMESSI (a basso contenuto di nichel)

- Carni, pesce (eccetto le aringhe), uova, latte, yogurt, burro, caffè, formaggi, riso brillato, farina (eccetto quella di grano integrale e di mais), frutta fresca (tranne le pere), marmellate
- Una patata di media grandezza al giorno
- Piccole quantità di cavolfiore e di cetrioli.

CIBI PROIBITI (ad alto contenuto di nichel)

- Cibi inscatolati e cibi ACIDI (esempio sottaceti) cotti in pentole di acciaio inossidabile
- Aringhe, ostriche
- Asparagi, funghi, pomodori, spinaci, fagioli, piselli, cavoli, cavolini di Bruxelles, carote, cipolle, lattuga, mais sotto qualunque forma (pop corn, insalata, estrusi, ecc....)
- Pere fresche e cotte, uva sultanina, rabarbaro, nocciole
- Salsa di pomodoro
- Margarina
- Farina integrale e farina di mais (polenta, impanatura...)
- Lievito artificiale in polvere
- Cacao, cioccolato, nocciole, noccioline (arachidi)
- Vino, birra, tè

La dieta va condotta in modo molto stretto per un mese.

Al termine potranno essere introdotti gradualmente e sempre in modesta quantità cibi ad alto contenuto di nichel, in modo da distinguere i più disturbanti (che variano da persona a persona).

I cibi più disturbanti andranno eliminati il più possibile, mentre gli altri possono essere assunti ma sempre in modica quantità.

Le reazioni da nichel (che possono anche essere esclusivamente di tipo addominale, come coliche o dolori addominali), non sono sempre costanti e, a periodi di intensi disturbi, possono seguire periodi di discreto benessere.

In ogni modo, i cibi con nichel vanno sempre assunti in modesta quantità e la dieta va comunque ripresa con il riprendere della sintomatologia.

Bibliografia

1. Brun R. Nickel in food: the role of stainless-steel utensils. *Contact Dermatitis* 1979;5:43-45.
2. Flyvholm MA, Nielsen GD, Andersen A. Nickel content of food and estimation of dietary intake. *Z Lebensm Unter Forsch* 1984;179:427-431.
3. Larsen EH, Andersen NL, Moller A et al. Monitoring the content and intake of trace elements from food in Denmark. *Food Additives and Contamination* 2002;19:33-46.

4. Manetti R, Giannò V, Cresci C. Ruolo del nichel nelle reazioni avverse agli alimenti. *Not Allergol* 1999;18:77-83.
5. Perino A. Dermatite da contatto endogeno ai metalli di origine alimentare. In: *Allergia e intolleranza alimentare*. Edizioni Piccin Medicina 2001, p. 199-203.
6. Purrello D'Ambrosio F, Bagnato GF, Guarneri B, et al. The role of nickel in foods exacerbating nickel contact dermatitis. *Allergy* 1998;53 (Suppl. 46):143-145

7. Venuti A, Di Fonso M, Romano A. Allergia al nichel: stato dell'arte. *Not Allergol* 1994;13:95-98.
8. Andreassi A, Di Gioacchino et al. Serum and urine nickel in nickel-sensitized women. Effects of oral challenge with the metal. *Contact Dermatitis* 1998;38:5-8.
9. Amir B, Oineau R. Release of Ni and Co by microbial activity in New Caledonian ultramafic soil. *Can J Microbiol* 2003;49:288-293.



L'ALLERGIA AL NICHEL: DIFFUSIONE, CAUSE, PROSPETTIVE DI CURA

MAURO MINELLI* - MARCO BRUNO° - FABIO MUSCA*

* Unità Operativa di Medicina Interna, Presidio Ospedaliero di Campi Salentina (LE) - ° Lofarma SpA, Milano

Il nichel è metallo ampiamente diffuso in natura. Ha ottime caratteristiche di lavorabilità e, per questo, viene utilizzato sia allo stato puro, nei processi di nichelatura che rendono resistenti alla corrosione materiali diversi, sia in lega con altri metalli. Quantità considerevoli di nichel sono, inoltre, contenute anche in svariati alimenti (1, 2).

Per quanto il nichel sia considerato il principale agente eziologico responsabile delle Dermatiti Allergiche da Contatto (3) di tipo professionale (metalmeccanici, parrucchieri, odontotecnici, cassieri, sarti, lavoratori del calzaturiero, ecc.) o extraprofessionale, nell'uomo questo metallo può anche rendersi responsabile di quella che d'ora in poi chiameremo **Sindrome Sistemica da Allergia al Nichel**. Trattasi di patologia complessa che può evidenziarsi con l'obiettività clinica di

manifestazioni cutanee diffuse che simulano a tutti gli effetti un'orticaria (3, 4), accompagnate o meno da disturbi focali anche importanti di tipo cefalalgico e/o di pertinenza gastroenterologica con segni di pirosi gastrica, nausea e meteorismo, tensione dolorosa dell'addome, turbe dell'alvo (con stipsi preminente) e, non di rado, con associati sintomi da intolleranza al lattosio come da secondario deficit di lattasi per molti versi sovrapponibile a quello che si può riscontrare nella celiachia o in altre patologie croniche dell'intestino come, ad esempio, la colite ulcerosa, il Crohn, l'enterite da etilismo cronico ed altre similari.

Tali manifestazioni risultano generalmente più marcate in giovani pazienti donne, nelle quali il sintomo d'esordio e l'elemento diagnostico d'indirizzo rimangono, generalmente, la valutazione di una

reazione cutanea prodotta dal contatto con la bijouteria.

Un contributo iniziale ma significativo alla più ampia affermazione di questa complessa entità nosologica, è stato offerto, in occasione del 24° congresso nazionale della SIAIC tenutosi a Roma nel maggio 2005, da una comunicazione dedicata, in cui è stata sottolineata la capacità del nichel di indurre, sia pur con dosi minime, una reazione sistemica in pazienti già sensibilizzati (5).

Sono stati segnalati certamente il prurito e le lesioni eczematose diffuse tra i sintomi correlati all'azione sistemica del nichel endogeno.

Appare importante la segnalazione dei possibili provvedimenti da adottare eventualmente in corso di manifestazioni reattive diffuse, conseguenti ad un'esposizione al

Tabella 1: TIO Nichel: schema terapeutico standard

Fase di induzione	Lunedì	Mercoledì	Venerdì
Prima settimana	0,1 ng (1 cps)	0,1 ng (1 cps)	0,1 ng (1 cps)
Seconda settimana	2 x 0,1 ng (2 cps)	2 x 0,1 ng (2 cps)	2 x 0,1 ng (2 cps)
Terza Settimana	1 ng (1 cps)	1 ng (1 cps)	1 ng (1 cps)
Quarta settimana	2 x 1 ng (2 cps)	2 x 1 ng (2 cps)	2 x 1ng (2cps)
Quinta settimana	10 ng (1 cps)	10 ng (1 cps)	10 ng (1cps)
Sesta settimana	2 x 10 ng (2 cps)	2 x 10 ng (2 cps)	2 x 10 ng (2 cps)
Settima settimana	100 ng (1 cps)	100 ng (1 cps)	100 ng (1 cps)
Ottava settimana	2 x 100 ng (2 cps)	2 x 100 ng (2 cps)	2 x 100 ng (2 cps)
Nona Settimana	500 ng (1 cps)	500 ng (1 cps)	500 ng (1 cps)
Decima Settimana	1-2 x 500 ng (1-2 cps)	1-2 x 500 ng (1-2 cps)	1-2 x 500 ng (1-2 cps)
Fase di mantenimento	Una o due cps da 500 ng 2-3 volte alla settimana x 12 mesi o più		



nicel per via sistemica e che non possono non considerare in premessa la logica di una prevenzione razionale finalizzata a limitare o, ancor meglio, ad escludere in questi pazienti il contatto responsabile delle lesioni.

Resta inteso, dunque, che i soggetti con manifestazioni sistemiche andranno sottoposti, oltre che ad un protocollo diagnostico mirato, anche e soprattutto a precise misure preventive che prevedano, intanto, un regime dietetico idoneo senza cibi contenenti nichel, con durata approssimativa di 3 mesi e con possibilità di graduale liberalizzazione in quei pazienti nei quali si manifesti una completa e durevole regressione dei sintomi.

Non va, tuttavia, sottaciuto il tentativo, già da tempo avviato (6 - 8), di mettere a punto dei Trattamenti Iposensibilizzanti specifici per via Orale (TIO) finalizzati a ridurre la risposta clinica del paziente sensibile al contatto col metallo e che vanno, evidentemente, validati da adeguate valutazioni osservazionali.

Da qui, allora, la genesi del protocollo che verrà successivamente descritto e che, intanto, parte da un obiettivo ritenuto assolutamente primario: quello di stabilire l'efficacia soggettiva ed obiettiva del TIO al nichel nel determinare la scomparsa o, quantomeno, la notevole attenuazione della sintomatologia cutanea (prurito, pomfi orticarioidi, eritemi, etc.) e di quella gastroenterica (meteorismo, turbe dell'alvo, pirosi gastrica o altra fenomenologia dispeptica) a fronte di una graduale reintroduzione della dieta fino a quel momento esclusa.

Obiettivi secondari dello stesso protocollo saranno quelli di valutare l'efficacia del TIO al nichel attraverso i rilievi offerti da indagini mirate, quali, ad esempio, i test specifici di stimolazione orale, ma anche l'esofagogastroduodenoscopia o la pancolonscopia. Tali indagini potranno essere integrate da un eventuale esame immunostochimico di frammenti biotici di mucosa gastrica o duodenale prelevati per via endoscopica.

Il protocollo è stato attualmente avviato su 22 pazienti affetti da sindrome sistemica da allergia al nichel, di età compresa tra i 18 e i 60 anni.

Sono stati esclusi dallo studio quei pazienti nei quali, pur riscontrandosi una concreta

sensibilità epicutanea al nichel, l'unico segno della sensibilizzazione rimanga una banale e transitoria flogosi cutanea nel punto di contatto col metallo, cioè lesioni che passano facilmente solo per semplice abolizione di quel contatto.

La valutazione è di tipo osservazionale-prospettico con un periodo di inclusione della durata massima di un anno, comparata verso un "gruppo di controllo" trattato con sola terapia sintomatica al bisogno.

Il trattamento iposensibilizzante al nichel viene effettuato mediante assunzione di capsule di nichel a dosaggi diversi (0,1 ng, 1 ng, 10 ng, 100 ng, 500 ng) secondo uno schema standard (*Tabella 1*). La durata della fase d'induzione è di 10 settimane nell'arco delle quali è prevista la somministrazione di dosaggi progressivamente crescenti finalizzati al raggiungimento della dose massima tollerata. La successiva fase di mantenimento si svilupperà nell'arco dei 12 mesi successivi.

Il protocollo prevede l'effettuazione di almeno 5 visite di controllo per paziente:

- T1: al momento dell'eventuale inclusione, con inizio della dieta di eliminazione;
- T2: dopo circa un mese da T1, per avviare il TIO e proseguire la dieta;
- T3: al termine della fase di induzione (dopo 10 settimane da T2) in concomitanza con l'inizio della fase di mantenimento e con l'introduzione del primo alimento (sarà da introdurre un alimento alla settimana);
- T4: dopo un mese di terapia di mantenimento e dopo aver, naturalmente, introdotto i primi 4 alimenti (a 1 mese da T3);
- T5: a conclusione dello studio ovvero a fine trattamento per valutarne l'esito nel medio-lungo periodo (dopo 12 mesi da T3). Nel contesto di tale percorso verranno anche eseguite le indagini strumentali

già menzionate e il paziente sarà interrogato in merito alla comparsa di eventuali reazioni avverse correlabili al trattamento in atto e all'eventuale riduzione dell'impiego di farmaci sintomatici rispetto al gruppo di controllo.

Nel presente lavoro vengono, dunque, riportati i dati relativi a 22 pazienti (19F/3M) con età media: 37 anni. Tutti nichel-positivi: 20 al patch-test. La stimolazione specifica, invece, ha dato riscontri positivi solo in 9 casi. In 8 di questi pazienti, inoltre, è stata anche registrata una concreta positività al test di stimolazione orale verso lattosio.

In tutti e 22 casi presi in esame, si è trattato di pazienti pervenuti all'osservazione specialistica per quadri sintomatologici complessi, nei quali la tipica manifestazione cutanea da contatto è potuta risultare addirittura accessoria o complementare rispetto alla prioritaria significatività di altre manifestazioni cliniche eventualmente riscontrabili a carico della pelle (prevalente è risultata l'orticaria) e/o a carico dell'apparato gastroenterico con fenomenologia sovrapponibile al corredo sintomatologico delle coliti croniche.

Inoltre, in tre dei pazienti fin qui reclutati è stata riscontrata associazione dei disturbi citati anche con altre manifestazioni cliniche come, ad esempio, la cefalea talvolta associata a fenomenologia vertiginosa.

Tabella 2: Trattamento iposensibilizzante orale al nichel: fasi del protocollo

visite	n° pazienti	Giudizio positivo	Giudizio negativo
T1 arruolamento inizio dieta nichel free	22	-	-
T2 1 mese da T1 inizio terapia a dosaggio crescente	22	22	0
T3 10 settimane da T2 inizio terapia di mantenimento	22	18	4
T4 1 mese da T3	5	5	0
T5 12 mesi da T3	4	4	0



La *tabella 2* riporta le valutazioni preliminari relative ai 22 pazienti finora sottoposti al TIO.

Si evince subito dalla lettura dei dati che già soltanto il rigoroso rispetto della dieta *nickel-free* arreca indubitabili vantaggi in termini di stabilizzazione del quadro clinico.

A 10 settimane da T2, in coincidenza di quello che dovrebbe essere il tempo d'inizio della cosiddetta "fase di mantenimento", 4 dei 22 pazienti arruolati hanno fatto registrare un ritardo nel loro percorso terapeutico per sopraggiunti fenomeni reattivi (generalmente di tipo dispeptico, meno frequentemente tipo orticaria) e, comunque, rapidamente correggibili con opportuni e ponderati aggiustamenti posologici.

Una volta raggiunta, poi, la fase di mantenimento, la stabilizzazione posologica si accompagna generalmente ad una stabilità clinica che resiste anche alla graduale reintroduzione degli alimenti inizialmente considerati proibiti e che, di fatto, si mantiene inalterata in quei pazienti nei quali un tempo di somministrazione sufficientemente lungo abbia dato la possibilità di registrare dei riscontri attendibili e proficui da un punto di vista terapeutico. Come

dire, in altri termini, che – stabilendo a 4 per il TIO il punteggio massimo della sua efficacia e tollerabilità – tali parametri risultano tanto più garantiti quanto più è alto il dosaggio di mantenimento raggiunto e, dunque, quanto più lo stesso TIO ha avuto modo di articolarsi nel tempo attraverso un adeguato e accorto monitoraggio. In effetti, si riscontra un'ottima efficacia e tollerabilità in quegli 11 pazienti posizionati sul mantenimento da noi considerato ideale, compreso fra 1000 e 2000 ng/settimana.

E, d'altro canto, una posologia di mantenimento intermedia, compresa fra 200 e 400 ng/settimana, comporta un più modesto riscontro di efficacia e tollerabilità in quei pazienti nei quali, pure, una dose più alta sia risultata scatenante.

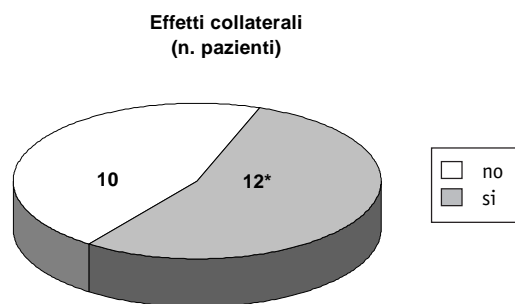
Mantenimenti inferiori a 100 ng/settimana fanno, infine, registrare un ulteriore decremento del parametro "tollerabilità" con una sostanziale instabilità clinica del paziente, verosimilmente da imputare anche ai reiterati tentativi di individuare, fra i vari aggiustamenti posologici, la dose più giusta sulla quale soffermarsi per continuare credibilmente il TIO.

A proposito poi di reintegrazione alimentare, si segnala che solo in uno dei pa-

zienti trattati essa ha prodotto una significativa riaccensione sintomatologica. Negli altri casi, laddove i pazienti abbiano potuto concludere il percorso terapeutico previsto dal nostro protocollo, non sono stati registrati fenomeni reattivi coincidenti, al punto che già 4 dei 22 pazienti hanno potuto positivamente portare a compimento definitivo il reinserimento degli alimenti inizialmente esclusi.

Infine, a proposito di tollerabilità e di riaccensioni sintomatologiche (*figura 1*), nei 12 pazienti in trattamento in cui queste sono comparse, si sono manifestate in maniera eterogenea con espressioni diversificate quali, ad esempio, la pirosi gastrica e l'eruttazione, il senso soggettivo di nausea con stato generale di malessere, la tensione addominale e le addominalgie correlate, le turbe dell'alvo generalmente correlate a cefalea.

Figura 1: Trattamento iposensibilizzante orale al nichel: effetti collaterali



* cute	orticaria	4
dispepsia	meteorismo	3
dispepsia	pirosi gastrica	2
	nausea e malessere generale	2
dispepsia	cefalea e stipsi ostinata	1
dispepsia	cefalea e diarrea	1
	ASSENZA DI EFFETTI COLLATERALI	10

Bibliografia

1. Flyvholm MA, Nielsen GD, Andersen A. Nickel content of food and estimation of dietary intake. *Z Lebensm Unter Forsch* 1984;179:427-431.
2. Larsen EH, Andersen NL, Moller A et al. Monitoring the content and intake of trace elements from food in Denmark. *Food Additives and contamination* 2002;19:33-46.
3. Moller H. Nickel dermatitis: Problems solved and unsolved. *Contact Dermatitis* 1992;23:217-220.
4. Perino A. Dermatite da contatto endogeno ai metalli di origine alimentare. In: *Allergia e intolleranza alimentare*. Edizioni Piccin Medicina 2001, p. 199-203.
5. M. Minelli, D. Schiavino, S. Voltolini, V. Feliziani, M Bruno, N. Verna, E. Gabriele, M. Turi, M. Di Gioacchino Valutazione della dose minima di Nichel in grado di indurre una reazione sistemica in pazienti con sindrome sistemica da allergia a nichel. 24° Congresso Nazionale SIAIC - Roma, 4-7 maggio 2005.
6. Panzani R, Schiavino D, Nucera E, et al. Oral hyposensitization to nickel allergy: preliminary clinical results. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:251-254.
7. Venuti A, Di Fonso M, Romano A. Allergia al nichel: stato dell'arte. *Not Allergol* 1994; 13:95-98.
8. Artesani MC, Foti A, Venuti A. Urticaria and nickel. Da: *Proceedings of the II International Symposium on Urticaria*. Rome 2001, p. 11-16.



CALENDARIO DEI CONGRESSI

AMERICAN COLLEGE OF ALLERGY, ASTHMA AND IMMUNOLOGY (ACAAI)

4 - 9 novembre 2005
Anaheim, California - USA
www.acaaai.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

* THESIS 2005 Percorsi interattivi e formativi pediatrici

15 - 17 dicembre 2005
Napoli - 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

* ASMA BRONCHIALE ALLERGICO

17 dicembre 2005
Mesagne (Brindisi) - Italia
Segreteria: Brumarton Enterprise Srl, via
Umbria 1, 74100 Taranto. Tel 099 7354333.
Fax 099 7363399.
E-mail: congressi@brumarton.it

* THE MANAGEMENT OF PAEDIATRIC ALLERGY: IN WHOSE HANDS? From bench to bedside

20 - 21 gennaio 2006
Milano - Italia
Segreteria: MCA Events. Tel 02 34934404.
Fax 02 34934397.
E-mail: info@macaevents.org
www.mcaevents.org

* VI CONGRESSO AIPO LOMBARDIA

26 - 27 gennaio 2006
Milano - Italia
Segreteria: AIPO Ricerche, Milano. Tel. 02
55231231. Fax 02 55231543.
E-mail: congressolombardia2006@
aiporicerche.it. www.aiponet.it

* 6° Congresso Nazionale AIST LA TERAPIA DELLA TOSSE

10 - 11 febbraio 2006
Bologna - Italia
Segreteria: I&C Congressi, Bologna. Tel. 051
6144004.
E-mail: posta@iec-srl.it
www.assostosse.org

* 3° Laboratorio di DERMATOLOGIA PER IL PEDIATRA

25 - 26 febbraio 2006
Firenze - 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 - 8 marzo 2006
Miami Beach, Florida - USA
www.aaaaai.org

* RESPIRO TRIESTE 2006

13 - 15 marzo 2006
Trieste - Italia
Segreteria: Alpha Studio, Trieste. Tel. 040
7600101. Fax 040 7600123.
E-mail: info@alphastudio.it
www.alphastudio.it

* 1st Italian Conference on A MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO RESPIRATORY MEDICINE

22 - 25 marzo 2006
Stresa (Verbania) - Italia
Segreteria: Effetti srl, via Gallarate 106,
20151 Milano. Tel. 02 3343281. Fax 02
38006761
E-mail: stresaconference2006@effetti.it
www.effetti.it



* 1st International Symposium on MOLECULAR ALLERGOLOGY

31 marzo - 2 aprile 2006

Roma

Segreteria: Ufficio Didattica e Congressi IDI IRCCS, via Monti di Creta 104, 00167 Roma. Tel 06 66464458-4256. Fax 06 66464496. E-mail: congressi@idi.it
www.allergome.org

* 5th International Workshop RESPIRATORY HIGH DEPENDENCY UNIT

3 - 6 aprile 2006

Firenze - Italia

Segreteria: Eventichiaro, Milano. Tel 02 45477009. Fax 02 36569487. E-mail: eventichiaro@libero.it

* 8° Congresso Nazionale SIAIP LE MALATTIE ALLERGICHE ED IMMUNOLOGICHE DEL BAMBINO: dalle basi scientifiche alla pratica clinica

5 - 8 aprile 2006

Reggio Calabria - 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
www.siaip.it

* IV EUROPEAN ASTHMA CONGRESS

22 - 25 aprile 2006

Tenerife, Isole Canarie - Spagna

Segreteria: IV European Asthma Congress 4 Ostovityanova Street, 117513 Moscow, Russia. Tel 7-095 735 1414. Fax /-095 735 1441. E-mail: info@wipocis.org; Tenerife2006@mail.ru
www.immunopathology.org

* Congresso Interannuale della SOCIETA' ITALIANA DI ALLERGOLOGIA ED IMMUNOLOGIA CLINICA

27 - 29 aprile 2006

Torino - Italia

Segreteria: JGC Congressi & Comunicazione srl, via Quagliariello 35e, 80131 Napoli. Tel. 081 2269881. Fax 081 3722158. E-mail: jgcon@tin.it

* 10° Congresso Nazionale SIMRI

26 - 28 maggio 2006

Taormina (Messina) - Italia

Segreteria: AISC & MGR - AIM Group, via Mazzini 70, 50132 Firenze. Tel. 055 2480202. Fax 2480246. E-mail: simri06@aimgroup.it

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

10 - 14 giugno 2006

Vienna - Austria

Segreteria: Congrex Sweden AB EAACI 2006, P.O.Box 5619, SE-114 86 Stockholm, Sweden. Tel. 0046 8 4596600. Fax 0046 8 6619125. E-mail: eaaci2006@congrex.se
www.congrex.com/eaaci2006

* XXIV Congresso Nazionale SOCIETA' ITALIANA DI PARASSITOLOGIA

21 - 24 giugno 2006

Messina - Italia

Segreteria: New Team, via C. Ghiretti 2, 43100 Parma. Tel 0521 293913. Fax 0521 294036. E-mail: laura.risito@newteam.it
www.newteam.it

* XVIII WORLD CONGRESS OF ASTHMA

15 - 18 luglio 2006

Losanna - Svizzera

Segreteria: Congress Secretariat, Conventus Switzerland, 14 Avenue de Sécheron, 1202 Geneva, Switzerland. Tel. 0041 22 9068570. Fax 0041 22 9068575. E-mail: ingress@conventus.swiss.com
www.worldasthmao6.ch

* I° JOINT MEETING OF EUROPEAN NATIONAL SOCIETIES OF IMMUNOLOGY 16° EUROPEAN CONGRESS OF IMMUNOLOGY - ECI

6 - 9 settembre 2006

Parigi - Francia

Segreteria: ECI Paris c/o Colloquium, 12 rue de la Croix-Faubin, 75011 Paris, France. Tel. 0033 1 44641515. Fax 0033 1 44 641516. E-mail: eci2006@colloquium.fr
www.eci-paris2006.com

* 7° CONGRESSO NAZIONALE DELLA PNEUMOLOGIA

4 - 7 ottobre 2006

Firenze - Italia

Segreteria: AISC & MGR - AIM Group, via G. Ripamonti 129, 20141 Milano. Tel. 02 566011. Fax 02 56609045. E-mail: uip2006@aimgroup.it
www.aimgroup.it/2006/uip

* inserimenti nuovi



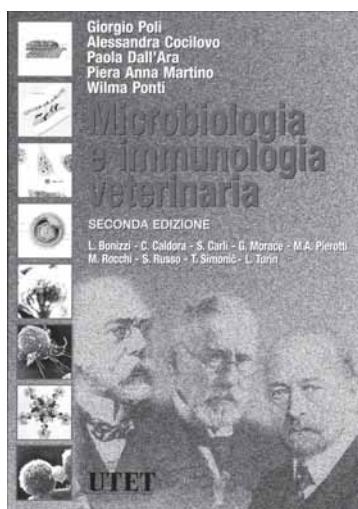
MICROBIOLOGIA E IMMUNOLOGIA VETERINARIA

GIORGIO POLI - ALESSANDRA COCILOVO
PAOLA DALL'ARA - PIERA ANNA MARTINO
WILMA PONTI

Seconda edizione

L. Bonizzi - S. Caldora - S. Carli
G. Morace - M.A. Pierotti - M. Rocchi
S. Russo - T. Simonic - L. Turin

Utet S.p.A. Scienze Mediche, Torino
p. XVIII-907, € 129,00



Potrà sembrare strano che su una rivista destinata ai Medici si recensisca un trattato di Veterinaria. In questo caso ci sono due buone ragioni per farlo. La prima è che il libro di Giorgio Poli & C contiene, come vedrete più avanti, moltissimi elementi di interesse anche per il Medico. Com'è noto, tra l'immunologia animale e quella umana le differenze sono minime, tant'è che la gran parte delle nostre conoscenze in questo campo sono state acquisite nei roditori, e quasi tutte si sono confermate nell'uomo. La seconda ragione è che chi scrive queste righe innanzitutto è Veterinario, in secondo luogo è amico di Giorgio Poli da 38 anni, da quando fre-

quentava come studente interno l'Istituto di Microbiologia e Immunologia Veterinaria in cui Giorgio Poli era giovane assistente (oggi è Direttore di quell'Istituto e Preside della Facoltà).

Questo importante trattato (900 pagine ricchissime di fotografie, disegni, tabelle), che tra autori e co-autori ha richiesto l'impegno di 14 esperti, è suddiviso in tre parti: Microbiologia, Virologia ed Immunologia. Le prime due parti, dopo una interessante introduzione storica, trattano della morfologia, struttura, funzioni e genetica di batteri e virus rispettivamente. Vengono poi trattati gli aspetti clinici e diagnostici, questi ultimi con dovizia di informazioni utili sul piano pratico, come ad esempio le tecniche di prelievo dei campioni.

Gli autori hanno saputo descrivere tecniche molto complesse quali sono le nuove tecniche molecolari (es. la *polymerase chain reaction*) in maniera scientificamente rigorosa ma al tempo stesso divulgativa (grazie anche alle illustrazioni numerose e chiarissime), tale da rendere la materia comprensibile anche per i non addetti ai lavori. La parte batteriologica termina con un capitolo che interesserà i medici che si interessano di alimenti: vi si spiegano le tecniche di controllo dei microrganismi, quali la sterilizzazione, la disinfezione, l'antisepsi e l'asepsi, la tyndalizazione, l'uso degli agenti ionizzanti e degli agenti chimici antimicrobici. La parte virologica contiene anche un interessante capitolo sui rapporti tra virus e cancro: vi si descrivono, per citare solo una parte della trattazione, i virus oncogeni ed i geni trasformanti o oncogeni (il lettore capirà l'importanza dell'accento). L'allergologo sarà interessato al capitolo sulla micologia che, pur essendo naturalmente dedicato principalmente ai micofiti patogeni piuttosto che allergenici, contiene una interessante parte descrittiva generale.

La seconda parte del libro è dedicata alla Immunologia, di preminente interesse per i nostri lettori. Dopo la indispensabile in-

troduzione storica (interessante la tabella con l'elenco dei 25 Premi Nobel per ricerche in immunologia, dal 1901 al 1996), vi è una interessante sintesi sui meccanismi generali delle risposte immunitarie, con concetti preziosi soprattutto per l'allergo-immunologo: ad esempio la distinzione tra la fase induttiva della risposta immunitaria (attivazione di cellule-memoria) e quella effettrice (anticorpi specifici, linfociti citotossici). Segue una trattazione organica dei meccanismi della risposta immunitaria: gli antigeni, le risposte immunitarie innate ed acquisite, gli anticorpi, la diagnostica sierologica, l'immunità mucosale (di particolare interesse per chi pratica l'immunoterapia specifica attraverso questa via, come la sublinguale), l'immunità cellulo-mediata, le difese immunitarie verso gli agenti patogeni, la immunoprofilassi (vaccinazioni, tra cui quelle per via mucosale, adiuvanti, immunomodulatori). Interessante, e certamente nuovo per i lettori medici, è il capitolo sulle risposte immunitarie nelle diverse specie animali, ove scopriranno anche l'esistenza di nuove classi di immunoglobuline, come le IgY nei pesci e nei rettili e le IgG(T) nel cavallo. Altrettanto interessante e nuovo è il capitolo che tratta i rapporti tra agenti stressanti (*stressors*) e sistema immunitario sia nell'uomo che negli animali. Il trattato si conclude con il capitolo sui principi di immunopatologia, generale e comparata, che dedica molto spazio alle reazioni allergiche (tipo I). Nella parte comparata il lettore medico troverà alcune sorprese, come ad esempio il fatto che non per tutti gli animali l'organo di shock dell'anafilassi è il polmone: nel cane è il fegato e le vene epatiche, nel cavallo è anche l'intestino.

Giorgio Poli ha saputo arruolare un gruppo di autori qualificati sul piano scientifico e pieni di entusiasmo per la didattica. Il risultato è un trattato prezioso sul piano culturale e di gradevolissima consultazione.

P.F.



LA CHIMICA DEGLI ALIMENTI

TOM P. COULTATE

Zanichelli editore S.p.A.

p. IX-390, €37,50

www.zanichelli.it



Malgrado il titolo induca il lettore a pensare a questo testo come a qualcosa di "indigesto", la sua lettura al contrario risulta sufficientemente scorrevole e piena di riferimenti semplici ed utili alla comprensione di ciò che quotidianamente assumiamo con la dieta e soprattutto non necessita di alcun "amaro" che la faciliti. Il livello di conoscenza che ne può derivare è di interesse per chiunque voglia avere consa-

pevolezza della qualità della propria alimentazione e sia alla ricerca di quella "naturalità" del cibo percepita come garanzia di salubrità, pur non potendo il libro essere considerato un testo sulla scienza della nutrizione.

In realtà il libro prende in esame la "chimica" di una parte degli alimenti che assumiamo con la dieta ed in particolare, nei primi capitoli, si occupa di descrivere le caratteristiche strutturali e le proprietà chimico-fisiche e funzionali dei macrocostituenti (carboidrati, grassi, proteine, minerali ed acqua) degli stessi. In aggiunta ed è la parte più "appetitosa", il testo "svela" i cambiamenti che tali macrocostituenti subiscono durante il processo tecnologico che porta alla produzione degli alimenti più comuni presenti quotidianamente sulla nostra tavola (il pane, il formaggio, il burro ...).

Nella seconda parte, e più esattamente nei successivi sei capitoli, vengono prese in considerazione una serie di altre sostanze che, pur non essendo presenti negli alimenti in quantità rilevanti, contribuiscono però a determinarne il loro sapore, aspetto, colore e valore nutrizionale.

Ecco quindi che il libro si occupa degli aspetti chimici e sensoriali dei pigmenti sia quelli naturali presenti negli alimenti che di sintesi, del loro impiego in campo alimentare nonché della loro attività antiossidante; degli aromi o fragranze responsabili del gusto che percepiamo principalmente dalle papille gustative e dall'odore, una proprietà delle sostanze volatili rilevate dai recettori olfattivi del naso. Per

passare poi alle vitamine di cui vengono descritte le specificità strutturali e funzionali e le conseguenze negative per la salute dell'uomo quando il regime alimentare ne è carente (es. scorbuto e mancanza di acido ascorbico, pellagra e acido nicotinico...), ai conservanti, sostanze indispensabili per ridurre o eliminare la carica microbica dei cibi e consentirne la loro conservazione e sicurezza. Un altro interessante capitolo riguarda le sostanze indesiderabili come le tossine endogene di origine vegetale (per es. la solanina delle patate), le tossine microbiche (es. *Clostridium botulinum*) o fungine (micotossine), i metalli pesanti e gli allergeni. Il capitolo finale è dedicato all'acqua, il costituente apparentemente più semplice e certamente il più abbondante, anche se spesso trascurato, che si trova negli alimenti. La scelta dell'autore di trattarne alla fine del libro ci sembra azzeccata perchè la chimica dell'acqua, in realtà più complessa di quanto possa apparire dalla sua semplice struttura, avrebbe potuto far desistere un certo numero di lettori dal proseguire la lettura verso i capitoli più accattivanti.

È bene comunque ricordare, come conclude l'autore, che malgrado una approfondita conoscenza della chimica degli alimenti, non capiterà mai di complimentarsi con il cuoco per il contenuto nutrizionale o vitaminico di una portata ma saranno sempre l'aspetto, il gusto, la presentazione ad esercitare un ruolo prevalente, insieme ovviamente alla compagnia dei commensali....

G.M.



Ossido nitrico e metacolina

Da qualche tempo mi vengono proposti strumenti per il dosaggio del NO esalato sia per il monitoraggio dell'asma, sia come test alternativo alla metacolina, dal momento che l'infiammazione bronchiale incrementa l'iperreattività bronchiale. Io ho qualche perplessità sull'utilizzo del test del NO esalato per valutare l'iperreattività, che mi sembra un parametro differente. Qual è il vostro pensiero su questo problema molto attuale?

(Dr. G.N., Roma)

L'asma è una sindrome caratterizzata da infiammazione delle vie aeree, che porta ai sintomi ed alla limitazione dei flussi aerei, e da iperreattività bronchiale (BHR). Una sua caratteristica fondamentale è la reversibilità, spontanea (ad es. grazie alla scomparsa degli insulti allergenici) ovvero grazie all'impiego di farmaci.

La definizione di asma, come riportato dal documento GINA (Global Initiative for Asthma) del 2003, è la seguente:

"L'asma è un disturbo infiammatorio cronico delle vie aeree nel quale giocano un ruolo molte cellule ed elementi cellulari. L'infiammazione cronica causa un incremento associato della iperreattività che porta ad episodi ricorrenti di dispnea, affanno, costrizione toracica e tosse, particolarmente di notte o nel primo mattino. Di solito questi episodi sono associati ad una ostruzione delle vie aeree diffusa ma variabile che è spesso reversibile sia spontaneamente che con trattamenti."

Come si vede la iperreattività bronchiale è caratteristica fondamentale dell'asma, e possiamo dire che non vi è asmatico senza iperreattività, mentre è vero il contrario. Esaminiamo dettagliatamente il ruolo dell'ossido nitrico e della metacolina.

Ossido nitrico

L'ossido di azoto (NO), impropriamente ma comunemente chiamato ossido nitrico, è una sostanza abbastanza ubiquitaria prodotta a partire dall'aminoacido L-arginina in una reazione *multistep* catalizzata dall'enzima ossido-nitrico-sintetasi (NOS). Nei sistemi biologici l'NO agisce come impor-

tante messaggero intra- ed inter-cellulare regolando numerosissime funzioni, prima di tutto quella dell'endotelio vascolare. In seguito a stimolazione meccanica o chimica le cellule endoteliali producono NO che riduce l'aggregabilità piastrinica e l'adesività dei leucociti alle pareti dei vasi ed induce il rilasciamento della muscolatura liscia vascolare. L'NO ha quindi un effetto anti-aggregante, anti-infiammatorio ed anti-ipertensivo. L'NO ha un ruolo di mediatore biochimico in numerose funzioni, a livello cerebrale (controllo dell'apprendimento e della memoria), gastrointestinale (modula le secrezioni e la motilità), renale (autoregolazione del flusso ematico), respiratorio (modulazione del tono della muscolatura liscia bronchiale). L'NO ha funzione di difesa contro le infezioni batteriche e, probabilmente, controlla la crescita dei tumori.

Nel 1992 la rivista Science ha eletto l'NO "molecola dell'anno". Nel 1998 il Premio Nobel per la medicina/fisiologia è stato assegnato a Louis J. Ignarro "per le sue scoperte riguardanti l'ossido nitrico come molecola segnale nel sistema cardiovascolare".

L'NO nell'aria esalata fu scoperto da Gustafsson nel 1991 (*Gustafsson LE et al. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. Biochem Biophys Res Commun 1991;181:852-857*). L'NO origina nelle vie aeree inferiori sintetizzato da enzimi costitutivi NOS (NO synthase) neuronali (NOS 1) ed endoteliali (NOS 3). L'espressione dei NOS costitutivi è iperregolata nei pazienti asmatici. Vi è una NOS inducibile che può venire espressa da cellule endo-epiteliali ed infiammatorie.

I pazienti asmatici esalano più NO dei soggetti sani. L'esalazione di NO è correlata con l'infiammazione delle vie aeree in atto. In sostanza l'NO viene secreto in risposta a stimoli infiammatori di varia natura per correggerne gli effetti. Pertanto la misurazione di questo parametro è un biomarcatore della infiammazione delle vie aeree e conseguentemente un utile indicatore dell'efficacia della terapia anti-infiammatoria, es. steroidi.

La misurazione dell'NO esalato viene utilizzata per monitorare la gravità della malattia asmatica, come anche per discriminare i pazienti con asma da quelli con altre cause di dispnea acuta.

Metacolina

L'iperreattività delle vie aeree è una componente essenziale dell'asma bronchiale, e consiste in una esagerata capacità di reagire a stimoli fisici e farmacologici. La metacolina (MCh) è lo stimolo farmacologico più utilizzato per lo studio dell'iperreattività bronchiale: è un agente colinergico simile all'acetilcolina, ma molto più stabile alla degradazione enzimatica da parte della colinesterasi, permettendo quindi l'esecuzione di test cumulativi della durata di 20 minuti.

Il test alla metacolina è indicato per:

- 1) Identificare i soggetti con iperreattività e quindi a rischio di asma, anche se non ancora presente. È noto che una categoria a rischio è rappresentata dai pazienti con rinite allergica.
- 2) Valutare la iperreattività nei soggetti asmatici. Naturalmente, poiché per effettuare il test il FEV₁ deve essere $\geq 80\%$, il test non può essere fatto in soggetti con asma medio-grave in atto.
- 3) L'esecuzione seriale del test alla metacolina è utile per monitorare il miglioramento dell'asma in seguito a trattamenti farmacologici, ovvero il peggioramento dovuto ad insulti allergenici o irritativi.

L'iperreattività bronchiale è un fattore costitutivo dell'individuo, e può essere compatibile con una condizione asintomatica o quasi. Ad esempio, sappiamo che alcuni individui sviluppano asma da sforzo durante i primi minuti di uno sforzo fisico, che passa spontaneamente con il proseguimento dello sforzo stesso consentendo anche l'attività agonistica.

È interessante l'analisi della prevalenza dell'asma tra gli atleti olimpici, che risulta essere la stessa di quella della popolazione normale. Anche tra i vincitori di medaglie olimpiche la prevalenza dell'asma è simile alla popolazione normale. Negli atleti nuotatori essa è addirittura più alta, probabilmente perché da bambini essi erano stati indirizzati verso gli sport acquatici che notoriamente sono meno asmogeni di quelli che comportano la corsa. Per questi motivi il test alla metacolina è uno dei test di massima importanza nella medicina sportiva. Anche in ambito militare questo test



è obbligatorio al momento dell'arruolamento, e le aspiranti reclute che rispondono al valore soglia di 800 microgrammi di metacolina (cumulativi) o meno vengono scartate.

Rapporti tra NO e metacolina

Gli stimoli allergenici peggiorano la iperreattività, per un periodo anche di molti giorni. Ad esempio, in un soggetto con pollinosi l'iperreattività sarà più pronunciata durante la stagione del polline che lontano da essa. Il meccanismo alla base di questo fenomeno è chiaro. La reazione allergica provoca una reazione immediata ed una ritardata, con richiamo di cellule flogistiche che extravasano grazie al riconoscimento di *vascular adhesion molecules* sull'endotelio dei vasi, e si trattengono al sito della reazione grazie alla presenza di

intra-cellular adhesion molecules (ICAM-1). E' proprio questa infiammazione allergica che, probabilmente per stimolazione dei recettori, provoca l'incremento, talvolta anche considerevole e prolungato, della iperreattività. Evidentemente ciò non può che peggiorare il quadro clinico del paziente asmatico. Quindi è evidente che se il paziente è in uno stato di infiammazione allergica in atto (ad es. in piena stagione pollinica) avrà un aumento del NO esalato e contemporaneamente un aumento della iperreattività bronchiale. Ma non è vero il contrario: fuori dalla stagione di esposizione all'allergene, il paziente asmatico sarà in stato di benessere, ma pur sempre iperreattivo anche se in grado minore, mentre l'NO esalato sarà assente. Pertanto non si comprende come il test dell'NO esalato possa venire proposto come alternativo, cioè sostitutivo, del test alla metacolina.

Il primo misura uno stato di infiammazione in atto, il secondo una predisposizione alla contrazione bronchiale. Anche le indicazioni per i due test sono non solo differenti, ma diametralmente opposte. Il test dell'NO esalato va effettuato mentre la malattia asmatica è in atto per monitorarla ovvero, come si è detto sopra, per valutare l'efficacia di terapie antinfiammatorie, mentre il test della metacolina va effettuato lontano dallo stato di male asmatico. Basti pensare che tutti i protocolli per la esecuzione di questo test raccomandano di non effettuarlo se il FEV₁ è inferiore all'80% del valore teorico.

In conclusione, questa presunta intercambiabilità di questi due test, che a dire il vero sento segnalare da molte parti, non è che il risultato di una evidente pressione commerciale. Auguriamoci che prevalga il buon senso.

P.F.

Lettera indirizzata a tutti i nostri abbonati

Informativa D.Lgs. n. 196/2003 (Codice in materia di protezione dei dati personali)

Ai sensi di quanto disposto dall'art. 13 La informiamo che:

- 1) i Suoi dati sono raccolti nelle nostre banche dati e sono oggetto di trattamento elettronico e cartaceo, nel rispetto della normativa sopra richiamata e degli obblighi di riservatezza.
Tale trattamento ha come finalità quelle riguardanti l'invio della nostra rivista.
- 2) Le facciamo presente che il conferimento dei Suoi dati, pur essendo facoltativo, risulta necessario per proseguire l'invio della nostra rivista.
- 3) I dati sono trattati dal personale del reparto Marketing, appositamente incaricato allo scopo, e vengono comunicati elettronicamente alla Pacini Editore di Pisa per la spedizione.
- 4) Per avere ulteriori delucidazioni su quanto riferito e per esercitare i diritti di accesso, rettifica, opposizione al trattamento e per gli altri diritti di cui all'art.7, Lei si potrà rivolgere a Lofarma S.p.A., Referente Privacy, all'indirizzo dell'Azienda indicato nella presente comunicazione.
- 5) Il titolare del trattamento è la società nel suo complesso.

Lofarma S.p.A., viale Cassala 40 - 20143 Milano

n. iscr. reg. imprese Milano / codice fiscale 00713510154 / REA 328954 / partita IVA 00713510154