



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PISA
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA
Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia

Tesi di Laurea :

LA RINITE ALLERGICA NEL BAMBINO: EFFICACIA E
TOLLERABILITA' DELLA TERAPIA
CON STEROIDI NASALI

Relatore:

Chiar.mo Prof. Giuseppe Saggese

Candidato:

Matteo Giampietri

Anno Accademico 2005/2006

*Ai miei genitori e a mio
fratello Andrea*

*A Rubina per il suo
sostegno*

SOMMARIO

<i>INTRODUZIONE</i>	4
Definizione e classificazione della rinite allergica	6
Epidemiologia e fattori di rischio	8
Eziologia	14
Fisiopatologia	18
Sintomi e segni	24
Diagnosi	27
Terapia	32
<i>MATERIALI E METODI</i>	49
<i>RISULTATI</i>	54
<i>CONCLUSIONI</i>	56
<i>BIBLIOGRAFIA</i>	57
<i>RINGRAZIAMENTI</i>	59

Introduzione

La rinite allergica è una malattia respiratoria che coinvolge la mucosa delle cavità nasali ed è causata da un processo infiammatorio conseguente ad una reazione immuno-mediata di tipo IgE verso un particolare allergene nei confronti dei quali il soggetto risulta sensibilizzato. I sintomi classici di tale interessamento sono la rinorrea acquosa, la starnutazione e l'ostruzione nasale .

Un comitato internazionale ha rivisitato la tradizionale classificazione della rinite allergica (stagionale/perenne/episodica) distinguendo, sulla base della durata, la rinite in intermittente e persistente e , sulla base della gravità della sintomatologia, in lieve/moderata/grave in base all'impatto della malattia sulla qualità di vita del paziente; tale documento, redatto sotto l'egida dell'OMS con l'acronimo di A.R.I.A (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), sottolinea l'importanza di una visione anatomico-funzionale unitaria tra alte e basse vie.

Dal punto di vista diagnostico l'inquadramento della rinite allergica si fonda su: 1) un'accurata anamnesi, volta a rilevare la familiarità per allergia e la tipologia del disturbo, 2) esame obiettivo che potrà evidenziare i segni clinici diretti e indiretti della rinite 3) valutazione allergometrica (prove cutanee e/o sierologiche), determinante nel

confermare la natura allergica dell'infiammazione; la citologia nasale infine potrà essere di contributo nella diagnosi differenziale tra le varie forme di rinite.

L'approccio terapeutico alla rinite allergica è coordinato su più livelli in base alla natura dell'allergene in causa e alla gravità della sintomatologia. Comunemente prevede, laddove possibile, una profilassi ambientale tesa a ridurre il contatto con l'allergene in causa, l'igiene nasale come intervento coadiuvante la terapia farmacologica, che riconosce negli antistaminici per os e negli steroidi nasali i due cardini principali della terapia.

Il Servizio di Broncopneumologia ed Allergologia della Clinica Pediatrica II dell'Università degli Studi di Pisa ha condotto, su un gruppo di pazienti selezionati, uno studio in singolo cieco teso a valutare l'efficacia di due principi attivi appartenenti alla categoria degli steroidi inalatori sul controllo della sintomatologia della rinite allergica intermittente (o stagionale secondo la vecchia nomenclatura). Scopo del lavoro è quello di definire l'efficacia e tollerabilità dei due farmaci nella gestione della rinite allergica intermittente.

Definizione e classificazione della rinite allergica

Per rinite allergica si intende una flogosi della mucosa nasale, indotta da una reazione IgE mediata, che si verifica in seguito all'esposizione ad uno o più allergeni nei confronti dei quali il paziente è sensibilizzato (1).

Fino ad oggi, la rinite allergica era definita, sulla base dell'esposizione all'allergene, come perenne, stagionale od occupazionale. La rinite perenne è principalmente causata da allergeni indoor (acari, muffe, scarafaggi, epiteli di animali) mentre la rinite stagionale è associata ad una grande varietà di allergeni outdoor, come ad esempio i pollini. Tuttavia, tale classificazione è risultata spesso insoddisfacente poiché: 1) in alcune zone geografiche pollini e muffe sono praticamente perenni (la parietaria nelle zone mediterranee); 2) i sintomi di rinite perenne possono non essere presenti per tutto l'arco dell'anno; 3) la maggior parte dei pazienti è sensibilizzata verso multipli allergeni e quindi può avere sintomi durante tutto l'anno; i pazienti con rinite perenne spesso hanno riesacerbazioni stagionali dovute a pollini. 4) molti pazienti allergici a pollini sono anche allergici alle muffe e risulta quindi difficile stabilire la stagionalità ; 5) a causa dell'effetto di priming e della infiammazione minima persistente mantenuti anche da concentrazioni minime di allergeni, i sintomi possono comparire in modo non estremamente correlato alla stagione pollinica.

Per tutti questi motivi, viene proposta nel documento ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asma, 2001) dell' OMS, una nuova classificazione della rinite allergica in intermittente e persistente e nell'ambito dei due gruppi, viene operata, analogamente a quanto avviene per l'asma, una distinzione in lieve o moderata grave sulla base dei criteri indicati in tabella (tab.1).

<p style="text-align: center;">Intermittente <4 die/sett o < 4settimane</p> <p style="text-align: center;">Lieve</p> <p style="text-align: center;">sonno conservato nessuna limitazione delle attività quotidiane Normale attività lavorativa/scolastica Sintomi non fastidiosi</p>	<p style="text-align: center;">Intermittente <4die/sett o <4settimane</p> <p style="text-align: center;">moderata grave (uno o più dei seguenti)</p> <p style="text-align: center;">Alterazioni del sonno Limitazione delle attività quotidiane Riduzione delle prestazioni lavorative/scolastiche Sintomi gravi</p>
<p style="text-align: center;">Persistente >4die/sett o >4 settimane</p> <p style="text-align: center;">Lieve</p> <p style="text-align: center;">Sonno conservato Nessuna limitazione delle attività quotidiane Normale attività lavorativa o scolastica Sintomi non fastidiosi</p>	<p style="text-align: center;">Persistente >4die/sett o >4 settimane</p> <p style="text-align: center;">moderata grave (uno o più dei seguenti)</p> <p style="text-align: center;">Alterazioni del sonno Limitazione delle attività quotidiane Riduzione delle prestazioni lavorative o scolastiche Sintomi gravi</p>

(tab.1, classificazione della Rinite Allergica)

Epidemiologia e fattori di rischio della rinite allergica

La prevalenza della rinite allergica è aumentata in modo significativo negli ultimi 40 anni. E' frequentissima in tutto il mondo e la sua prevalenza varia dal 10 al 25% (1).

Paese	Studio	Anni	Età	Prevalenza
<u>Australia</u>				
Australian bureau of statistics (1991)	(259)	1977-1990		Nessun cambiamento
<u>Denmark</u>				
Linneberg <i>et al.</i> (1999)	(258)	1989	15-41	22.3%
Linneberg <i>et al.</i> (1999)	(258)	1997	15-41	31.5%
<u>Finland</u>				
Alanko (1970)	(260)	1970	10-19	2.7%
Rimpela <i>et al.</i> (1995)	(261)	1977-9	12-18	5%
Rimpela <i>et al.</i> (1995)	(261)	1991	12-18	14.9%
Haahela <i>et al.</i> (1980)	(262)	1980	15-17	22%
Varjonen <i>et al.</i> (1992)	(116)	1991	15-16	14%
<u>Sweden</u>				
Aberg <i>et al.</i> (1989)	(195)	1971	Coscritti 7	4.4%
Aberg <i>et al.</i> (1995)	(133)	1979	Coscritti	5.45%
Aberg <i>et al.</i> (1989)	(195)	1981	7	8.4%
Aberg <i>et al.</i> (1995)	(133)	1991		8.08%
<u>Switzerland</u>				
Rehsteiner (1926)	(263)	1926		0.28%
Varonier (1970)	(135)	1970	15	4.4%
Varonier <i>et al.</i> (1984)	(135)	1980	15	4.4%
Wütrich <i>et al.</i> (1989)	(264)	1985	15-24	16%
Wütrich <i>et al.</i> (1995)	(11)	1991	18-60	14.2%
<u>United Kingdom</u>				
Butland <i>et al.</i> (1997)	(191)	1958	Cohort to 16	12%
Butland <i>et al.</i> (1997)	(191)	1970	Cohort to 16	23.3%
Ninan and Russel (1992)	(139)	1964	8-13	3.2%
Ninan and Russel (1992)	(139)	1989	8-13	11.9%
Burr <i>et al.</i> (1989)	(137)	1973	12	9%
Burr <i>et al.</i> (1989)	(137)	1988	12	15%
Richards <i>et al.</i> (1992)	(140)	1990	15-59	29%

Secondo vari studi epidemiologici si calcola che il disturbo colpisca oltre il 10% dei bambini nei primi 14 anni di età (con picco massimo di incidenza

tra gli 8 e i 12 anni) e fino al 20-30% degli adolescenti e giovani adulti con una prevalenza di sesso maschile in età pediatrica. I dati epidemiologici dello studio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) mostrano anche per l'Italia un incremento della prevalenza con valori variabili dal 19% nei bambini fino al 35% negli adolescenti (Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente, S.I.D.R.I.A-2) (2).

Da più parti si ritiene che tali cifre siano sottostimate in quanto spesso manca un metodo standardizzato e rigoroso per la diagnosi di rinite allergica e altrettanto spesso le forme lievi persistenti si manifestano con una sintomatologia talmente subdola e sfumata da non richiedere il consulto medico. La mancata diagnosi di rinite allergica incide sulla qualità di vita del bambino e sulle sue performances scolastiche, comporta spese mediche aggiuntive, assenze scolastiche e giorni lavoro persi dai genitori, determina un aumentato rischio di complicanze a carico dei seni paranasali e dell'orecchio medio e una suscettibilità maggiore ad avere attacchi di asma acuto.

Fattori di rischio per lo sviluppo di rinite allergica sono:

1) La familiarità

E' ben noto che esiste una componente genetica dell'allergia e il fattore di rischio più significativo per lo sviluppo di allergia è la familiarità positiva, specialmente per rinite allergica (3). Inoltre, la rinite allergica stagionale aumenta significativamente il rischio di sviluppare asma, come evidenziato sia in studi di popolazione sia su gemelli. Nell'ultima decade, alcuni antigeni HLA sono stati indicati come possibili responsabili dello sviluppo di rinite allergica. E' comunque ovvio che l'aumento osservato della prevalenza di rinite allergica non può essere imputato ad una variazione del pool genetico della popolazione.

2) Fattori di rischio precoci

Alcuni studi hanno dimostrato che la sensibilizzazione ad allergeni può comparire molto precocemente (4). Tuttavia i fattori di rischio che intervengono molto precocemente, sono stati solo raramente studiati per la rinite. Di conseguenza, i risultati disponibili sono contraddittori e devono ancora essere confermati.

- La giovane età materna, la pluriparità, la prematurità, il basso peso alla nascita, il ritardo della crescita e l'ipossia perinatale sono tutti fattori che sembrano ridurre l'incidenza di allergia, come dimostrato in uno studio su militari di leva svedesi.
- Nello studio prospettico *Tucson Children's Respiratory Study* sono stati segnalati, come fattori favorenti l'insorgenza di rinite: la precoce introduzione di cibi solidi nella dieta, il fumo materno (più di 20 sigarette/die) e il livello di IgE (5). Queste osservazioni sostengono l'ipotesi che la rinite allergica sia manifestazione clinica precoce della predisposizione genetica all'allergia scatenata da fattori ambientali.

3) Etnia

Sono stati effettuati alcuni studi a questo proposito sull'asma, ma ci sono pochi dati sulla rinite allergica. In Gran Bretagna, gli autoctoni sembrano avere più basso rischio rispetto ai nati in Asia o nelle Indie Orientali. Allo stesso modo, tra i Maori la rinite allergica è più frequente che non tra gli abitanti della Nuova Zelanda di origine inglese. Al momento, non è noto quanto questi aspetti siano da mettere in relazione alle origini etniche piuttosto che a fattori ambientali (6).

4) Numero di fratelli, ordine di nascita e infezioni nel periodo neonatale

Alcuni studi hanno evidenziato una relazione inversa tra il rischio di atopia (rinite e asma) ed il numero di fratelli o l'ordine di nascita. La rinite stagionale è meno frequente nelle famiglie numerose, anche se si corregge il dato per il mese di nascita. L'apparente effetto protettivo di un ampio gruppo familiare nei confronti dell'atopia non si può spiegare però solo con le più frequenti infezioni nella prima infanzia. Una ipotesi plausibile ma non ancora formalmente dimostrata si basa sul paradigma Th1/Th2. Nei bambini che crescono in famiglie numerose, dove le infezioni sono più comuni, vi può essere uno spostamento verso il fenotipo Th1 proprio per difendere l'organismo da batteri e virus. I bambini che crescono in famiglie piccole sarebbero meno soggetti ad infezioni e mancherebbe quindi lo stimolo a sviluppare il fenotipo Th1, a favore del Th2 con conseguente aumentata produzione di IgE (7-8).

5) Esposizione agli allergeni

E' noto che gli allergeni sono sia fattori di rischio sia fattori scatenanti della rinite allergica e che essi possono agire anche molto precocemente. Gli allergeni outdoor sembrano essere fattori di rischio per la rinite stagionale più importanti che non quelli indoor. Nello studio NHANES II, la prevalenza della rinite perenne aumentava nel tempo in relazione alla positività cutanea per allergeni indoor, come il gatto o l'acaro.

6) Ambiente rurale, ambiente urbano e stile di vita

Diversi studi condotti in Nord America, Europa e Sud Africa hanno evidenziato come la prevalenza di atopia (positività cutanea per allergeni) e rinite allergica sia maggiore nelle aree urbane che in quelle rurali. E' infatti dimostrato che l'inquinamento atmosferico urbano aumenta la potenza allergenica dei pollini (9). E' stato inoltre osservato recentemente che i figli di agricoltori hanno rinite allergica meno frequentemente che gli altri bimbi, facendo ipotizzare che lo stile di vita rurale possa avere effetto protettivo. Asma e allergia nei paesi in via di sviluppo si possono

associare all'occidentalizzazione dello stile di vita. In Africa, l'urbanizzazione sta facendo aumentare l'incidenza di atopica. Tutto questo è stato spiegato con l'intervento di fattori ambientali quali: maggior esposizione a fumo di sigaretta e inquinanti, prevalenza di ambienti confinati e ventilati artificialmente e presenza in casa di animali domestici.

7) Inquinamento outdoor e indoor

Diversi studi hanno contribuito a chiarire il ruolo dell'inquinamento ambientale nelle allergie. È ormai dimostrato che l'esposizione a particolari gas e fumi in ambiente urbano correla con una maggior incidenza di sintomi respiratori rispetto alle aree rurali, sia negli individui allergici che non (10). Al momento sono in corso studi per valutare l'effetto di determinate classi di inquinanti, come l'ozono e gli scarichi diesel; sembra infatti che il particolato degli scarichi diesel possa indurre una infiammazione di tipo Th2.

Anche l'effetto dell'inquinamento outdoor è di notevole rilievo considerando che la popolazione occidentale passa la maggior parte del tempo in ambienti confinati. L'esposizione prenatale e post-natale precoce al fumo di tabacco favorisce l'insorgenza di sensibilizzazioni allergiche nei ragazzi e nei bambini atopici nei primi tre anni di vita.

8) Fumo attivo

L'effetto del fumo attivo varia con l'età. Gli studi trasversali hanno evidenziato che i bambini e gli adolescenti che hanno rinite allergica fumano più degli altri. È stato anche osservato che i pazienti allergici sono molto frequentemente ex fumatori. Per contro, i fumatori sono meno frequentemente affetti da rinite allergica stagionale che i non fumatori.

Tuttavia, in mancanza di studi longitudinali risulta difficile dire se il fumo possa essere considerato un agente causale di allergia o meno.

9) Classe sociale e attività lavorativa

Numerosi studi in letteratura evidenziano come la classe sociale elevata costituisca un fattore di rischio per il possibile sviluppo di manifestazioni allergiche nei figli (11).

Eziologia della rinite allergica

Gli allergeni inalatori (o aeroallergeni) sono spesso causa di rinite allergica. L'aumento degli allergeni domestici è probabilmente in parte responsabile dell'incremento di prevalenza e gravità delle allergopatie respiratorie. Gli allergeni domestici, sono rappresentati essenzialmente da acari della polvere, epiteli animali, derivati vegetali e muffe.

Gli acari sono la sorgente allergenica preponderante della polvere domestica e la maggior parte dei pazienti con rinite allergica persistente è sensibilizzata agli acari. I più importanti sono il *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) e il *Dermatophagoides farinae* (Der f).

Gli acari delle specie *Dermatophagoides* si nutrono di desquamazioni della cute umana che sono particolarmente abbondanti nei materassi dei letti, nei cuscini, nelle imbottiture e nei peluche. La loro crescita è massima in condizioni caldo-umide (sopra i 20 gradi e intorno all'80% di umidità). Quando l'umidità è inferiore al 50% gli acari muoiono. Questa è la ragione per cui gli acari sono praticamente assenti nelle regioni di alta montagna (>1800 m), dove l'aria è molto asciutta. Gli acari sono sempre presenti nell'ambiente domestico, ma la loro concentrazione aumenta in Settembre-Ottobre e Aprile-Maggio in quasi tutti i paesi Europei. I pazienti allergici ad acari hanno quindi sintomi perenni, ma con peggioramento durante tali picchi di concentrazione (12) ed i sintomi si aggravano in condizioni di elevata umidità. Gli allergeni dell'acaro sono contenuti nelle loro deiezioni (diametro 10-20 μm) e si disperdono nell'ambiente quando la polvere viene sollevata, per poi ridepositarsi rapidamente.

Epiteli animali

I prodotti di desquamazione e le secrezioni animali trasportano o contengono allergeni molto potenti, che causano sintomi anche severi (13). Cani e gatti sono i principali responsabili, anche perché spesso dimorano nelle camere da letto.

Gatto (Fel d 1)

Si stima che in quasi tutti i paesi europei in una casa ogni quattro vi sia un gatto. L'allergene maggiore del gatto è una glicoproteina prodotta dalle ghiandole sebacee, salivari e perianali; dal pelo viene aerodispersa in particelle che possono rimanere sospese nell'aria per periodi lunghi e aderire alle superfici anche per settimane o mesi dopo che l'animale è stato allontanato; tali particelle, aderendo ai vestiti, possono essere trasportate anche in ambienti dove gli animali non sono presenti. Le principali sorgenti allergeniche sono le ghiandole sebacee, perianali e la saliva, mentre il pelo rappresenta il deposito dell'allergene. Fel d 1 è anche presente in quantità rilevanti nella polvere domestica, nei rivestimenti e anche nei materassi. La sensibilizzazione al gatto varia dal 2 al 30 % della popolazione generale e dal 15 al 50% nei bambini con asma o rinite.

Cane (Can f 1)

L'allergene maggiore del cane si trova principalmente nel pelo, nella saliva e nelle urine ed è facilmente aerodisperso in piccole particelle. I pazienti allergici a cane e gatto, spesso hanno IgE anche per altri animali per un fenomeno di cross-reattività.

Cavallo (Equ c1)

Dopo un certo calo negli ultimi 20 anni, l'allergia al cavallo sta aumentando di nuovo. I pazienti di solito hanno rinite o congiuntivite, ma l'asma grave non è infrequente. La sensibilizzazione può avvenire sia per contatto diretto che a distanza, poiché l'allergene Equ 1 (presente nel pelo, nel sudore e nelle urine) è molto volatile.

Pollini

I pollini sono stati i primi allergeni ad essere identificati. Il granulo pollinico è, nelle specie vegetali, il gametofita maschile. A seconda di come vengono trasportati, i pollini si distinguono in anemofili ed entomofili. I pollini anemofili sono particolarmente aerodinamici per essere trasportati dal vento. Rappresentano un notevole problema per i pazienti sensibilizzati, perché vengono rilasciati in grande quantità e percorrono anche lunghe distanze (fino a 200 km); per tali motivi possono provocare sintomi anche in soggetti che si trovano distanti dalla sorgente allergenica. I pollini entomofili vengono invece trasportati dagli insetti, che fungono da vettori per la fecondazione delle piante e provocano sensibilizzazione allergica più spesso in categorie professionali come gli agricoltori o i fioristi. Il diametro dei pollini varia da 10 a 100 μm . Questo spiega la loro deposizione nelle vie aeree superiori e quindi perché i pazienti allergici a pollini hanno spesso rinocongiuntivite. Tuttavia le particelle più piccole di polline possono anche provocare asma associata alla rinite, specialmente in occasione di forti perturbazioni atmosferiche.

I pollini più frequentemente causa di allergia sono:

- 1) Le Graminacee (gramigna, paleo, erba mazzolina, logliarello ecc.): presentano solitamente un periodo di fioritura primaverile con una ripresa all'inizio dell'autunno.
- 2) Le Urticacee: quelle di interesse allergologico appartengono al genere *Parietaria* che è particolarmente diffuso nell'area mediterranea. Questa pianta ha protratta stagionalità di fioritura (in particolare al sud si può considerare un allergene perenne).
- 3) Le Composite (assenzio, margherita, ambrosia ecc.): fioriscono essenzialmente nella stagione autunnale.
- 4) Le piante arboree: le specie che più frequentemente causano sensibilizzazione sono le *Oleacee* (olivo), le *Betulacee* (betulla) e le

Corylacee (il nocciolo); gli alberi generalmente pollinano alla fine dell'inverno e all'inizio della primavera, ma la stagione pollinica può variare anche di molto da un anno all'altro, rendendo la diagnosi più difficile. Inoltre, i pazienti allergici ai pollini arborei, sono spesso sensibilizzati anche ad altri pollini, ma i pollini degli alberi possono essere responsabili del priming effect.

Attualmente, grazie alle tecniche di biologia molecolare, sappiamo abbastanza sulla reattività crociata tra pollini. Le principali reattività crociate coinvolgono le famiglie delle *Graminacee*, delle *Oleaceae*, delle *Betulaceae* e delle *Cupressaceae*, ma non quella delle *Urticaceae*. Inoltre c'è scarsa cross-reazione tra l'ambrosia e gli altri componenti della famiglia *Compositae*. Nella famiglia delle graminacee, le reattività crociate sono molto ampie eccetto che per *Cynodon dactylon* e *Bahia grass*, che cross-reagiscono poco.

Allergeni fungini

I funghi e le muffe sono praticamente ubiquitari e crescono con particolare facilità nelle regioni a clima caldo-umido. Le spore prodotte dalle muffe sono di piccole dimensioni (3-10 μm) e penetrano profondamente nelle vie aeree, causando rinite ed asma. Le principali muffe aerodisperse sono *Cladosporium*, *Alternaria* e *Stemphylium*. Il loro picco di diffusione è in estate, mentre *Aspergillus* e *Pencyillum* non hanno una stagionalità definita. Vi sono inoltre spiccate differenze geografiche nella loro diffusione. Anche le muffe domestiche sono allergeni importanti. Alcuni funghi microscopici presenti nelle case possono diffondere le loro spore durante tutto l'anno e causare quindi sintomi persistenti. Le muffe si sviluppano bene in impianti di aerazione e condizionamento dell'aria ed attorno ai tubi dell'acqua; sono quindi particolarmente abbondanti in bagni e cucine; crescono inoltre su piante, rifiuti, carta da parati e materassi.

Fisiopatologia della rinite allergica

Il momento iniziale della reazione allergica è costituito dal legame a ponte tra gli epitopi dell'allergene causale e la porzione Fab di due molecole IgE legate a recettori ad alta affinità per le IgE (FceRI) presenti sulla superficie dei mastociti.

Tale meccanismo determina l'attivazione di una serie di eventi biochimici a catena a livello della membrana cellulare, che porta alla liberazione da parte del mastocita di mediatori chimici preformati, di cui il più importante è l'istamina. Contemporaneamente a livello della membrana cellulare si attivano i processi metabolici caratterizzati dalla produzione di altri metaboliti neoformati: i leucotrieni, le prostaglandine e le prostacicline.

L'istamina è in grado di generare tutti i segni e sintomi tipici della reazione rinitica: il prurito, gli starnuti, la rinorrea e l'ostruzione (14). Infatti, l'istamina, tramite lo specifico recettore H-1, provoca a livello della mucosa nasale vasodilatazione, aumento della permeabilità capillare, aumento della secrezione mucosa e a livello oculare induce la comparsa di iperemia, prurito e lacrimazione.

I mediatori neoformati sono derivati dai fosfolipidi della membrana e possono essere distinti in tre fondamentali gruppi a seconda del loro diverso destino metabolico:

1) Metaboliti della ciclossigenasi

Prostaglandine (PGD₂, PGE₂, PGF₂) prostaciline (PGI₂) e trombossani (TXA₂).

PGD₂ è il prostanoide rilasciato in maggior quantità dai mastociti (15). La stimolazione nasale con PGD₂ induce una ostruzione persistente, circa 10 volte più potente di quella indotta dall'istamina. PGE₂ e PGI₂ inducono vasodilatazione ed edema mucosale. La PGE₂ sembra esercitare differenti azioni nel naso e nei bronchi: generalmente PGE₂ agisce da vasodilatatore, ma nella mucosa nasale sembra comportarsi da vasocostrittore.

2) Metaboliti delle lipo-ossigenasi

Leucotrieni (LTB₄, LTC₄, LTD₄); i leucotrieni possiedono varie proprietà biologiche: incrementano la permeabilità vascolare e provocano edema nella mucosa nasale con un effetto ostruttivo più potente e protratto dell'istamina, favoriscono l'ipersecrezione mucosa, richiamano eosinofili e neutrofilo nella mucosa delle vie aeree (16).

Il PAF svolge, oltre a un'intensa attività broncostenotica, funzione di chemiotassi su neutrofilo e eosinofilo, di rilascio di citochine e di modulazione del fenotipo linfocitario.

Il challenge nasale ha migliorato notevolmente le nostre conoscenze sui meccanismi della rinite. Gli eleganti studi di Naclerio et al (17) hanno facilitato enormemente l'analisi degli eventi che avvengono durante l'infiammazione.

Il soggetto allergico in risposta allo stimolo allergenico introdotto per via nasale presenta una:

1) Fase precoce (early phase): in questa fase il soggetto presenta rinorrea, starnutazione, ostruzione e prurito. Gli studi fisiopatologici hanno evidenziato l'attivazione allergene dipendente dei mastociti ed il loro

rilascio di mediatori che si possono dosare nelle secrezioni nasali: 1) istamina, PGD₂, LT, triptasi. Dopo challenge nasale, il livello di mediatori liberato è estremamente variabile da individuo ad individuo ed i sintomi correlano principalmente con il rilascio di mediatori lipidici ad eccezione della starnutazione che è istamina-dipendente.

Durante la fase precoce si ha una riduzione del flusso nasale ma un'essudazione plasmatica dai capillari che rende ragione sia dell'ipersecrezione sia della congestione. L'essudazione è un processo reversibile, senza danno anatomico, di filtrazione di plasma e proteine di varie dimensioni. L'essudato contiene molti enzimi infiammatori, inclusi chinine, mediatori, albumina, immunoglobuline, istamina, e frazioni attivate del complemento. Le chinine ed i composti correlati hanno probabilmente un ruolo fisiopatologico.

L'attivazione delle cellule epiteliali in questa fase si esprime con l'incremento di espressione delle molecole di adesione. Si osserva inoltre il rilascio di numerosi fattori chemotattici come citochine e LTB₄ e PAF. Subito dopo lo stimolo, si instaura un'infiltrazione infiammatoria estremamente eterogenea.

2) Fase tardiva (late phase): dopo un singolo challenge con allergene, circa il 30-40% dei pazienti sviluppano una fase tardiva, che comincia dopo 4-5 ore, ha un picco in 6-12 ore e che si manifesta con ostruzione nasale e in minor misura con rinorrea e starnuti. La fase tardiva è caratterizzata dall'infiltrato infiammatorio costituito da:

- Neutrofili: il loro ruolo non è ancora ben definito, sono presenti indipendentemente dai sintomi di fase tardiva.
- Eosinofili, rilasciano MBP ed ECP e determinano la comparsa dei sintomi tardivi.

L'intensità dell'ostruzione si correla bene con il numero di cellule:

- Basofili

- Cellule T CD4+ ed esprimono il recettore per IL-2 (CD25)
- Macrofagi

I mediatori liberati durante la fase tardiva sono molteplici (l'istamina, i leucotrieni, MBP ed ECP, le chinine, e la PGD₂) ma tuttavia appare sempre più chiaro che citochine e chemochine giocano un ruolo predominante nella cronicizzazione del processo infiammatorio. I fattori chemotattici per eosinofili (RANTES, eotaxina, IL-5, GM-CSF) e per i neutrofili (IL-8) vengono rilasciati durante questa ed esiste una stretta correlazione tra la produzione di citochine di tipo Th₂ ed il numero di eosinofili reclutati. Ciò suggerisce che fenomeni CD4+ Th₂-dipendenti siano alla base della regolazione delle risposte tardive. Anche il GM-CSF sembra essere importante per l'attivazione ed il reclutamento degli eosinofili in questa fase. Tuttavia il quadro delle citochine e chemochine coinvolte nella fase tardiva è ben più complesso di quanto si pensava in passato.

La precisa origine di queste citochine e chemochine non è ben conosciuta, anche se si pensa che la principale fonte siano i CD4+; tuttavia il contributo dei mastociti e dei macrofagi sembra altrettanto determinante.

Processo determinante affinché si realizzi la fase tardiva è il reclutamento di cellule infiammatorie attraverso l'espressione di molecole di adesione che favoriscono il passaggio di tali cellule dal torrente circolatorio alla sottomucosa. Prevede una prima fase di rallentamento della velocità nel torrente circolatorio, dovuta alla liberazione di istamina che induce vasodilatazione e con conseguente "rolling" o scivolamento sull'endotelio dei leucociti; in tale modo i leucociti possono avvicinarsi ed aderire alle cellule endoteliali, dapprima lassamente e poi in maniera più tenace. Il "rolling" è mediato dall'interazione tra l'antigene Lewis X espresso dagli eosinofili e le selectine F e P espresse dalle cellule endoteliali. L'espressione delle selectine da parte delle cellule endoteliali

viene indotta dal IL-1, dal TNF-alfa, dall' istamina e dai componenti di attivazione del complemento, prodotti durante il processo flogistico. L'eosinofilo, subendo l'influsso di sostanze quali il PAF e le chemochine prodotte dall'endotelio attivato, esprime molecole appartenenti alla famiglia delle integrine quali VCAM-1 e LFA-1. Queste molecole interagiscono coi rispettivi recettori VCAM-1 e ICAM-1 espressi dall'endotelio vascolare: realizzando un reclutamento selettivo degli eosinofili. Il legame rafforzato consente all'eosinofilo la migrazione per diapedesi dal circolo al tessuto infiammato con liberazione di fattori citotossici e chemiotattici.

L'innesco dei fenomeni flogistici determina nel soggetto sensibilizzato:

1) una “iperreattività specifica” agli allergeni; tale fenomeno, studiato attraverso il challenge nasale, è stato definito da Connel “priming effect” (18), ovvero un effetto di sensibilizzazione della mucosa dopo ripetuti contatti con l'allergene e tale da determinare la comparsa di sintomi anche per basse concentrazioni dello stesso. Tale effetto scompare se lo stimolo allergenico viene eliminato per almeno una settimana; la spiegazione di tale fenomeno risiede nella dinamica dell'infiltrato flogistico tardivo che tende a risolversi, in assenza di ulteriori challenge, in circa 7 giorni.

2) una “iperreattività non specifica”; caratterizzata dalla ripresa di sintomi in seguito all'esposizione a sostanze irritanti (fumo, polveri, profumi, vento etc...).

Se lo stimolo allergenico si ripete nel tempo od è addirittura continuo nella fase tardiva si cronicizza e si determina un danno infiammatorio cronico della mucosa nasale che è espressione di una “flogosi minima persistente”; tale concetto, recentemente proposto da Ciprandi et al (19), è stato dimostrato inizialmente solo nei soggetti allergici agli acari della polvere asintomatici ma esposti continuamente a

basse concentrazioni allergeniche; successivamente è stata dimostrata anche nei pollinosici: nel periodo stagionale della pollinazione, anche nei giorni di conta pollinica più bassa e in assenza di sintomi è presente un blando infiltrato infiammatorio.

Caratteristica fondamentale della flogosi minima persistente è l'iperespressione sulle cellule della mucosa nasale di molecole di adesione, in particolare ICAM-1, che fungono da recettori per i Rhinovirus. Ciò rende ragione quindi non solo della suscettibilità del soggetto rinitico alle infezioni virali delle prime vie aeree ma anche della relativa facilità con cui questi soggetti possono presentare sintomatologia asmatica; i rhinovirus infatti sono responsabili di circa l'80% delle riacutizzazioni asmatiche nel soggetto allergico.

Alla luce di quanto descritto la rinite, come l'asma, deve essere considerata una malattia infiammatoria cronica in cui i sintomi sono solo la punta dell'iceberg della flogosi cronica. Su questi presupposti fisiopatologici si fonda la strategia terapeutica del soggetto affetto da rinite allergica.

Sintomi e segni della rinite allergica

I sintomi tipici della rinite sono la rinorrea, il prurito nasale, la starnutazione e l'ostruzione nasale. L'espressione di tale sintomatologia varia in relazione al tipo di sensibilizzazione allergica del soggetto; ciò ha portato a distinguere recentemente:

1) i soggetti con “sintomatologia irritativa”: sono bambini in genere di età superiore ai 10 anni, sensibilizzati ai pollini e quindi con rinite “intermittente” stagionale in cui prevalgono i sintomi del prurito, della starnutazione e della rinorrea acquosa; sono tipici in questo gruppo di pazienti il soffiamento e lo strofinamento continuo del naso (il saluto allergico), la tendenza a fare smorfie per alleviare il fastidio al naso, l'abitudine a produrre rumori di trattamento della gola nel tentativo di rimuovere le secrezioni che si accumulano nel naso e che defluiscono nel retrofaringe. Il prurito in questi soggetti spesso si estende anche al palato molle, per il trasporto degli allergeni verso il faringe dal sistema mucociliare, e al condotto uditivo esterno per la comune innervazione da parte del nervo glosso-faringeo. Frequenti inoltre i sintomi da interessamento oculare con iperemia congiuntivale, lacrimazione, prurito, fotofobia ed edema palpebrale.

2) i soggetti con “sintomatologia ostruttiva”: sono bambini spesso in età prescolare, sensibilizzati all'acaro della polvere, con rinite “persistente” perenne in cui prevale l'ostruzione nasale sugli altri disturbi. Il decorso della rinite è subacuto-cronico con riesacerbazioni innescate dalla permanenza in ambienti chiusi e caldo umidi; la massima espressività clinica è al mattino, dopo il prolungato e stretto contatto notturno con gli acari che popolano il materasso e il cuscino. Oltre al senso di naso chiuso, all'ostruzione nasale sono riconducibili un ampio e variegato

spettro di manifestazioni cliniche. Non è infatti infrequente che il bambino possa lamentare faringodinia per la scarsa umidificazione delle mucose in conseguenza della respirazione orale obbligata, tosse irritativa da scolo di muco retronasale, cefalea come conseguenza dell'edema infiammatorio della mucosa nasale e dei seni paranasali, ipoacusia da disfunzione tubarica, nausea e riduzione dell'appetito per continua ingestione dei secreti nasofaringei e riduzione del senso del gusto e dell'olfatto (ipo-anosmia). Alla difficoltà di respirazione nasale è inoltre imputabile tutta una serie di sintomi, spesso non sufficientemente valorizzati, come i frequenti risvegli notturni, la facile stancabilità, i difetti del linguaggio (rinolalia), l'irritabilità, la scarsa capacità di concentrazione, che nel loro insieme possono avere un'influenza negativa sulle capacità di apprendimento del bambino con scarse performances scolastiche.

Questa suddivisione, pratica ma estremamente semplicistica, è stata criticata dagli addetti ai lavori in quanto spesso i due fenotipi coesistono e si alternano nel paziente indipendentemente dal pattern di sensibilizzazione e dalla stagionalità delle manifestazioni.

All'esame obiettivo del bambino con rinite allergica spesso si notano vistose occhiaie che disegnano un alone violaceo a livello delle palpebre inferiori e che sono la conseguenza della stasi venosa conseguente all'edema della mucosa del naso e dei seni paranasali. Nel caso di contemporaneo interessamento oculare, la congiuntiva si presenta iperemica ed edematosa. Nei bambini con forme di lunga durata il ricorrente sfregamento della punta del naso nel tentativo di alleviare il senso di fastidio locale, è responsabile talora di una plicatura cutaneo a livello del terzo medio del naso. Sempre nei soggetti con forme ad andamento subacuto-cronico e con respirazione orale obbligata è

frequente la presenza di malo-occlusione dentale, palato ogivale, facies adenoidea e lingua a carta geografica.

La visualizzazione delle fosse nasali in rinoscopia anteriore con speculum evidenzia una mucosa roseo-pallida ed edematosa nelle forme di rinite intermittente e bianco-violacea nelle forme persistenti. L'endoscopia a fibre ottiche può rilevare condizioni anatomiche, infettive o reattive, spesso associate alla rinite allergica come la deviazione del setto, l'ipertrofia dei turbinati, polipi, flogosi dei seni paranasali ed ipertrofia adenoidea con eventuale adenoidite.

L'esame obiettivo deve comprendere anche l'esame otoscopico; va ricordato infatti che i bambini con rinite allergica, per l'edema della mucosa nasale, possono presentare un malfunzionamento della tuba di Eustachio ed essere maggiormente soggetti a otiti ricorrenti o otiti medie con effusione.

Non bisogna infine dimenticare nella valutazione clinica di un soggetto con rinite allergica l'ascoltazione del torace vista la frequente associazione con asma bronchiale allergica.

Diagnosi nella rinite allergica

La diagnosi di rinite allergica si articola attraverso una serie di valutazioni ed indagini che dovranno non solo porre una diagnosi clinica, ma spesso anche eziologica (o causale). Gli accertamenti condotti dovranno inoltre definire la gravità della condizione, su cui si basa la strategia terapeutica, e le eventuali comorbidità associate.

L'iter diagnostico comprende:

Anamnesi: anzitutto è importante valutare la presenza di una familiarità in considerazione della componente genetica delle allergopatie. Bisogna poi indagare l'età di insorgenza, in quanto le forme più precoci presuppongono una sensibilizzazione agli acari o ad altri allergeni domestici, mentre è più tardiva la comparsa della pollinosi. Quindi andrà analizzato lo studio aerobiologico locale, tenendo conto che anche le forme perenni presentano una esacerbazione stagionale nel periodo autunnale. Andranno quindi indagate la durata e la gravità dei sintomi nasali nonché gli eventuali disturbi associati (congiuntivite, asma, orticaria, dermatite, l'ipoacusia, cefalea). Andranno ancora considerati i fattori precipitanti ed aggravanti: in particolare, l'esposizione ambientale ad allergeni (tipica in certi luoghi e in certe stagioni), l'esposizione ambientale a fattori irritanti (per esempio la polluzione atmosferica dei centri urbani ricca di sostanze in grado di agire quali fattori scatenanti aspecifici), i fattori fisici ambientali (temperatura, umidità, vento, precipitazioni atmosferiche). Non va trascurata durante l'indagine anamnestica l'analisi dei fattori concomitanti quali malattie infettive che possono alterare la

risposta immune, patologie locali (ipertrofia dei turbinati, deviazione del setto, polipi, etc.), malattie sistemiche (malattie endocrino-metaboliche, insufficienza epatica, renale, etc.) e terapie farmacologiche (sia sistemiche che topiche) in grado di interferire con la integrità e la reattività della mucosa nasale. Infine, i caratteri delle secrezioni potranno agevolmente escludere la natura allergica della rinite se di aspetto purulento, anche se dobbiamo ricordare la possibile coesistenza di una forma allergica con una infettiva (batterica e/o virale).

Accanto alla classica anamnesi generale, basata sulla raccolta dei dati familiari, personali fisiologici e patologici remoti e prossimi, occorrerà analizzare in dettaglio tutti quegli elementi che possono concorrere a formulare una prima ipotesi diagnostica in senso allergologico. Andranno quindi indagati accuratamente tutti quei fattori connessi con lo sviluppo dei sintomi presunti allergici. In particolare sono da considerare quelle situazioni di ordine ambientale, stagionale e cronologico con cui si verificano i sintomi.

Esame obiettivo:(vedi “sintomi e segni clinici della rinite allergica”, pag.24).

Valutazione allergometrica: a questo punto l'iter diagnostico allergologico si basa su una serie di accertamenti di competenza specialistica che convenzionalmente sono stati distinti in indagini di primo livello (prove allergometriche cutanee), di secondo livello (dosaggio delle IgE, totali e specifiche) e di terzo livello (test di provocazione specifica), a seconda della loro intrinseca complessità. Peraltro questa distinzione presuppone anche un ordine logico e cronologico di esecuzione, in quanto queste indagini sono tra loro connesse e vanno eseguite in maniera sequenziale.

- **Prick tests:** consiste nell'applicazione di una goccia dell'estratto allergenico sulla cute della superficie volare dell'avambraccio (che deve essere integra) e nel pungere attraverso la goccia gli strati superficiali del derma con una lancetta sterile da cambiare per ogni singolo estratto, asciugando la goccia subito dopo la puntura; vanno applicati un controllo negativo (impiegando il liquido di soluzione dell'estratto) e positivo (con istamina 10 mg/ml).

La reazione viene letta entro 10-20 min. valutando il grado di risposta in riferimento al pomfo istaminico. La reazione deve avere (per essere considerato positiva) almeno 3 mm di diametro del pomfo e per definizione viene valutato +++.

La positività della reazione ad un allergene si valuta in rapporto al diametro del pomfo istaminico come segue:

- pomfo da $\frac{1}{4}$ a $\frac{1}{2}$ di quello istaminico → +
- pomfo da $\frac{1}{2}$ a 1 di quello istaminico → ++
- pomfo da 1 a 2 di quello istaminico → +++
- pomfo > 2 (o pseudopodi) di quello istaminico → ++++

Lo skin prick test è sempre la metodica di prima istanza in quanto è semplice, economico, sicuro e possiede elevata sensibilità e specificità.

Il non sviluppo di pomfo con la soluzione di istamina indica allergia cutanea, che solitamente è dovuta all'assunzione di farmaci antistaminici. Per contro, la positività del controllo negativo indica una iperreattività aspecifica della cute (solitamente si evidenzia anche dermografismo). Queste due condizioni sono indicazioni ad eseguire il dosaggio delle IgE specifiche nel siero.

- **Dosaggio delle IgE sieriche:** 1) Dosaggio IgE totali (comunemente detto PRIST): numerosi metodi di dosaggio possono essere utilizzati

per la determinazione delle IgE totali, tra cui fluorimetrici ed immunoenzimatici. Il metodo radioimmunologico (Paper Radio Immuno Sorbent Test PRIST) è storicamente il più noto e per convenzione ha dato il nome a questo tipo di dosaggio. E' importante ricordare che valori elevati di IgE totali si riscontrano non solo nelle allergopatie ma anche in altre malattie (parassitosi e altre malattie infettive, neoplasie, immunodeficienze) e in alcune condizioni parafisiologiche (es. nei fumatori). Pertanto il PRIST non è mai di per sé diagnostico, ma solo aggiuntivo e di conferma.

2) Dosaggio IgE specifiche: viene comunemente detto RAST (Radio Allergo Sorbent Test) anche se non sempre, viene eseguito con metodo radiometrico. Si tratta di un'indagine da eseguire in individui sospetti per allergopatia solo nel caso in cui le prove cutanee non siano eseguibili o non conclusive: le IgE specifiche vengono dosate nel siero e la loro positività viene espressa in classi da O a IV in base al dosaggio rilevato.

- **Test di provocazione nasale**: rappresenta un'indagine allergologica di terza istanza. Consiste nella stimolazione della mucosa mediante adeguata provocazione specifica (allergene) o non specifica (istamina, metacolina, acetilcolina). Il test viene eseguito in soggetti asintomatici e, nel caso di individui con pollinosi, almeno 6 settimane dopo la fine della stagione pollinica così da evitare l'effetto di priming (iperreattività specifica a basse dosi di allergene). Non è comunemente utilizzato; nella pratica clinica trova indicazione solo nei casi in cui vi sia discrepanza tra l'anamnesi e la valutazione allergometrica o quando quest'ultima dia risultati dubbi. Può essere inoltre impiegata prima di iniziare un trattamento con immunoterapia specifica per avere la conferma diretta del tipo di sensibilizzazione in causa.

Citologia nasale: l'analisi della citologia nasale consente di ottenere una serie di informazioni utili per meglio comprendere i meccanismi di fisiopatologia sottesi alla reazione allergica e per valutare lo stato di flogosi prima e dopo un'adeguata cura. Le principali indicazioni all'impiego di questa semplice metodica si basano sul presupposto che una corretta gestione del paziente rinitico si debba basare su un preciso approccio diagnostico, che come vedremo è la premessa fondamentale per una razionale strategia terapeutica. Pertanto lo studio della citologia nasale integra l'iter diagnostico dal momento che consente di indirizzare agevolmente la diagnostica differenziale e di valutare il grado di risposta infiammatoria in atto. Le principali indicazioni cliniche possono essere così riassunte: 1) distinzione tra forme infiammatorie e non-infiammatorie; 2) nell'ambito delle riniti infiammatorie distinguere quelle allergiche; 3) valutare i vari stipiti cellulari presenti; 4) valutare nel tempo l'andamento del processo infiammatorio; 5) valutare il grado di risposta ai trattamenti prescritti.

Terapia della Rinite allergica

L'indirizzo fondamentale della terapia delle riniti allergiche si basa su 5 punti essenziali:

1) Educazione del paziente

L'educazione del paziente e/o di chi ha cura del paziente è essenziale nella gestione della rinite. Un'educazione corretta rende massima la compliance e ottimizza i risultati della terapia. Dopo aver iniziato la terapia, un appropriato follow up consente di mettere a disposizione del paziente stesso tutte le opzioni terapeutiche disponibili. Inoltre consente di individuare prontamente le possibili complicazioni della rinite e/o gli effetti indesiderati del trattamento. L'educazione e l'informazione sono quindi elementi essenziali non solo al momento della diagnosi ma anche durante il follow-up. Una buona risposta terapeutica richiede necessariamente che il paziente segua le prescrizioni. La compliance è ottenibile più facilmente se il paziente capisce il proprio disturbo, se conosce le opzioni terapeutiche e i benefici attesi da ciascuna di esse. In pediatria è fondamentale educare non solo il paziente ma anche i membri della famiglia che sono a stretto contatto con lui sulla natura del disturbo e sulla sintomatologia associata. Il paziente deve anche essere informato sul significato e sul razionale dell'allontanamento dell'allergene, della terapia con farmaci e dell'immunoterapia. E' particolarmente importante informare dei possibili effetti collaterali dei farmaci, di modo che il paziente non sospenda autonomamente la cura nel caso che tali effetti si presentino, ma piuttosto li comunichi al medico.

Altrettanto importante è che il paziente conosca le possibili complicazioni della rinite, quali otite media, sinusite e poliposi nasali, e com'esse siano diagnosticate e trattate. Bisogna inoltre rimarcare i benefici sulla qualità di vita del paziente connessi ad una buon'adesione al regime terapeutico. Infine, devono essere fornite aspettative realistiche sui risultati della terapia e sul fatto che una guarigione definitiva di una malattia cronica può non essere ottenuta. La compliance aumenta quando: 1) vengono prescritte poche somministrazioni al giorno 2) gli schemi di somministrazione sono ben chiari e l'assunzione dei farmaci è in relazione ad eventi fissi giornalieri come i pasti 3) c'è un rapporto di fiducia tra medico e paziente 4) vengono rilasciate istruzioni scritte in maniera chiara ed immediata 5) i farmaci vengono somministrati con cadenza simile a quella di altri farmaci già in uso.

2) Prevenzione ambientale

Evitare per quanto possibile l'esposizione allergenica costituisce ovviamente il cardine non solo della rinite, ma di ogni patologia allergica. Essa varierà secondo l'allergene incriminato, essendo diverse le precauzioni da prendere se si tratta di riniti scatenate da allergeni dell'acaro della polvere, da pollini, da epiteli di animali o da muffe. Nelle forme da acari risulta di primaria importanza consigliare l'utilizzo di coprimaterassi e copricuscini antiacaro, raccomandare una rigorosa pulizia giornaliera degli ambienti, nonché l'eliminazione dalla camera del bambino di tutte le possibili fonti di polvere, sedi preferenziali per lo sviluppo e la crescita degli acari (tendaggi, tappeti, peluches). Certamente più complessa risulta la prevenzione nei confronti delle pollinosi. Per quanto

possibile è opportuno sconsigliare durante i periodi di massima fioritura le gite in campagna, di dormire con le finestre aperte, di giocare nei prati soprattutto se l'erba è stata tagliata da poco.

Anche l'allergia al gatto ed al cane è di rilevante importanza. Gli allergeni non provengono dalla forfora ma dalla saliva e dalle ghiandole sebacee e possono rimanere aerodispersi in microparticelle per tempi molto lunghi. Questo provoca una presenza ubiquitaria dell'allergene, che si può trovare non solo nell'abitazione, ma anche in ambienti dove i gatti non sono presenti. Questi fatti rendono molto difficile un'efficace eliminazione dell'allergene, anche se quasi tutti sono consci del fatto che l'allontanamento dell'animale o il ridotto contatto con esso conduce ad un miglioramento dei sintomi; efficace inoltre la pulizia accurata e ripetuta di tappeti, materassi, cuscini e rivestimenti con cui è entrato in contatto l'animale. Il lavaggio frequente dell'animale non si è rivelato utile.

Le muffe che si sviluppano all'interno delle abitazioni sono spesso causa di sintomi nasali e bronchiali e la loro riduzione può essere una valida strategia di prevenzione. La riduzione dell'infestazione da muffe richiede costanti misure igieniche e l'ispezione e la bonifica delle zone umide della casa. Tuttavia, anche se vi sono alcune segnalazioni aneddotiche, non esistono studi controllati sull'efficacia clinica della bonifica nei confronti delle muffe.

Al di là della prevenzione specifica è importante per il soggetto rinitico anche l'evitamento degli irritanti aspecifici quali il fumo di sigaretta e gli inquinanti domestici. Inoltre, per favorire una corretta idratazione della mucosa nasale andrebbe poi evitato il riscaldamento eccessivo degli ambienti in cui vive il bambino;

questa pratica consente anche di ostacolare la proliferazione degli acari della polvere in ambiente domestico.

3) Igiene nasale

La situazione locale del naso in corso di un processo rinitico è caratterizzata dalla presenza di un significativo ingombro al passaggio del flusso aereo. Infatti, è presente un abbondante ristagno di secrezioni contenenti una notevole quantità di mediatori, citochine ed allergeni. Pertanto la rimozione meccanica di tutti questi elementi appare essere una ottimale premessa all'impiego di mutamenti farmacologici e topici e comunque realizza di per se stessa un effetto terapeutico. Questo intervento può essere facilmente realizzato attraverso il soffiamento del naso (nel bambino più grandicello) e mediante il lavaggio nasale, utilizzando apposite soluzioni acquose (in commercio esistono numerose formulazioni che si distinguono a seconda della tonicità); a tale proposito è sempre opportuno illustrare la tecnica del lavaggio nasale ai genitori al fine di ottenere il maggior risultato con il minimo disturbo del bambino.

4) Terapia farmacologia

Si fonda sull'utilizzo di due classi di farmaci principali:

4.1) Antistaminici

L'istamina è il più importante mediatore, rilasciato dal mastocita, coinvolto nella patogenesi della sintomatologia rinitica. Pertanto il blocco del recettore H-1 dell'istamina ne attenua gli effetti chimici. Sono disponibili numerosi preparati antistaminici, ma la preferenza andrebbe data ai cosiddetti antistaminici di seconda generazione, detti appunto non-sedativi per la loro scarsa od assente attività sedativa (Cetirizina, Fexofenadina, Loratadina e il metabolita attivo Desloratadina e Mizolastina). Essi hanno il vantaggio di una lunga

emivita per cui possono essere somministrati una sola volta al giorno.

Cetirizina: è il metabolita attivo dell'idrossizina, agisce anche sulle cellule eosinofile e sul rilascio di mediatori; è inoltre dotato di un pronto inizio d'azione (1 ora); la sua emivita è di 12 ore. E' disponibile la comoda formulazione in gocce, ideale in età pediatrica. La posologia è nel bambino di 0,2 mg/Kg/die. Gli studi controllati ne hanno dimostrato l'efficacia (in dose singola giornaliera di 10 mg) nel trattamento della rinite allergica stagionale e perenne e della congiuntivite. Nella rinite allergica perenne, la cetirizina sembra migliorare anche la qualità della vita. In età pediatrica ne è stata diffusamente dimostrata l'efficacia (20) e la sicurezza.

Levocetirizina: è l'isomero levogiro della cetirizina, della quale ricalca la farmacocinetica: agisce entro 1 ora ed ha una durata d'azione superiore alle 24 ore. E' disponibile in compresse da 5mg (equivalenti a 10 mg di cetirizina). La posologia nei bambini di età superiore ai 6 anni è di 5 mg/die in singola somministrazione. Studi controllati ne hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza nel trattamento della rinite allergica perenne e stagionale in età pediatrica.(21)

Loratadina: al pari della cetirizina ha una rapida azione (1 ora), una emivita lunga (12 ore); è disponibile in formulazione sciroppo. Presenta scarsi effetti collaterali; il suo metabolita attivo è la Desloratadina. Gli studi controllati hanno mostrato che loratadina 10 mg/die è efficace nella rinite allergica stagionale (22) e perenne e nella congiuntivite allergica. E' stata anche studiata la sua attività profilattica nella rinite stagionale ed è stato dimostrato che se somministrata prima dell'inizio della stagione, ritarda l'insorgenza dei sintomi nella stagione pollinica. Alle dosi consigliate non ha effetto sedativo né altera le performance cognitive e psicomotorie. E' sicura nei bambini da 2 anni in su.

Cetirizina, levocetirizina, loratadina e desloratadina posseggono inoltre, come rilevato dagli ultimi studi scientifici, un effetto “anti-infiammatorio anti-allergico”. Tali molecole infatti sono in grado di interferire a diversi livelli con la cascata della flogosi allergica riducendo l'infiltrato infiammatorio eosinofilo nella mucosa, la dismissione di citochine infiammatorie e l'espressione di molecole di adesione leucocitaria, in particolare ICAM-1; questa ridotta espressione di molecole di adesione comporta una riduzione dell'infiltrato infiammatorio tardivo e una minor suscettibilità alle infezioni virali (Rhinovirus).

4.2) Corticosteroidi

Topici: I corticosteroidi topici sono attualmente i farmaci più potenti per il trattamento della rinite allergica e non allergica. Il loro effetto è strettamente legato all'attività locale; la somministrazione orale di dosi equivalenti infatti non produce alcun beneficio clinico. Riservati inizialmente come seconda scelta, il loro ruolo e la loro importanza sono cambiati radicalmente tanto

che negli ultimi documenti internazionali pubblicati vengono considerati come farmaci di prima linea sia nelle riniti intermittenti che persistenti (23).

I corticosteroidi sono in grado di sopprimere il processo infiammatorio a diversi dei suoi livelli; questo spiega la loro marcata efficacia nei confronti della sintomatologia allergica. Gli steroidi agiscono su molte delle cellule e delle citochine coinvolte nell'infiammazione allergica, anche se in diversa misura; in particolare:

- i corticosteroidi inibiscono l'internalizzazione dell'antigene e la sua processazione intracellulare da parte delle cellule di Langerhans.
- anche il numero degli eosinofili ed i loro secreti vengono significativamente ridotti dai corticosteroidi intranasali. E' stato suggerito che i corticosteroidi riducano non solo il numero di eosinofili ma anche la loro sopravvivenza.
- gli steroidi diminuiscono anche l'influsso di basofili e mastociti nella mucosa nasale.
- gli steroidi intranasali riducono il numero di cellule T e loro sottoclassi nell'epitelio, anche nella rinite perenne.

Alcuni tipi cellulari, come neutrofili e macrofagi, sembrano non essere influenzati dal trattamento topico steroideo, spiegando perché la terapia non modifica la risposta alle infezioni batteriche.

- gli effetti sulle citochine Th2 sono stati abbondantemente comprovati, specialmente negli studi con test di provocazione. Gli steroidi topici riducono i livelli di mRNA per le proteine e le proteine stesse: IL-3, IL-4, IL-5 , IL-13 e recettori. Tuttavia, gli effetti sono variabili, e rimangono alcune controversie nella letteratura scientifica.

L'effetto clinico degli steroidi topici sui sintomi della rinite allergica è indiscutibile. L'uso regolare e profilattico del farmaco è efficace nel ridurre prurito, rinorrea, starnuti ed anche ostruzione nasale, negli adulti e nei bambini. Nella rinite allergica stagionale o perenne, gli steroidi topici sono efficaci nella maggior parte dei pazienti. Gli steroidi topici sono in generale più potenti degli antistaminici orali, degli antistaminici topici e dei cromoni. L'effetto marcato sull'ostruzione nasale e le proprietà antinfiammatorie, favoriscono gli steroidi su qualsiasi altro trattamento farmacologico, specialmente nel caso della rinite persistente, ove l'ostruzione è il sintomo più importante. Peraltro, gli steroidi hanno insorgenza di azione più lenta degli antistaminici ed il massimo effetto si esplica nel giro di giorni o settimane.

Quando la congestione nasale è molto intensa, gli steroidi topici possono non distribuirsi bene nel naso ed allora è consigliabile usare i decongestionanti nasali (xilometazolina e simili) o steroidi sistemici (per non più di una settimana) al fine di ridurre la congestione e favorire la penetrazione degli steroidi topici. Gli steroidi nasali devono essere somministrati in modo regolare e continuativo e possibilmente a partire da prima dell'inizio della stagione pollinica. La monosomministrazione giornaliera è solitamente sufficiente e consente una buona compliance. Nei casi più severi e refrattari può essere necessaria la somministrazione due volte al giorno.

Gli steroidi topici sono sempre stati preparati come spray monodose pressurizzati a base di CFC. Attualmente si tende ad evitare l'uso di CFC e pertanto le nuove preparazioni sono soluzioni acquose a pompa meccanica o inalatori di polvere secca. Queste nuove preparazioni farmacologiche sono altrettanto efficaci

e sicure e quindi la scelta di quale device usare può essere lasciata al paziente.

Le preparazioni nasali commercializzate sono solitamente ben tollerate e possono essere usate per lunghi periodi senza che si verifichi atrofia della mucosa nasale. Si possono occasionalmente verificare effetti come la formazione di croste, secchezza mucosa ed epistassi di scarsa entità, ma tali problemi sono transitori e lievi. Il passaggio ad altre preparazioni o altri sistemi di somministrazione spesso elimina gli effetti collaterali. I pazienti devono essere istruiti a spruzzare il farmaco all'interno delle cavità nasali e non in direzione del setto.

I pazienti che usano solo steroidi intranasali sono a basso rischio di sviluppare effetti collaterali sistemici dovuti all'azione sull'asse ipofisi-surrene, date le bassissime dosi assorbite. Le nuove molecole, fluticasone propionato, budesonide, triamcinolone acetone e mometasone furoato non hanno effetti sistemici sull'asse ipofisi-surrene (24). Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per quantificare l'effetto combinato di steroidi nasali e bronchiali.

I farmaci più utilizzati nella pratica clinica sono:

1) Beclometasone dipropionato (BDP): è stato il primo farmaco ad essere usato per il trattamento della rinite allergica. E' disponibile come aerosol pressurizzato e spray acquoso. La dose iniziale consigliata è di 100 µg/die per i bambini. Gli studi controllati hanno dimostrato che BDP è efficace nel trattamento della rinite allergica stagionale e perenne e della rinite non allergica, anche in età pediatrica (25). BDP risulta efficace quanto FLU nella rinite allergica stagionale e perenne. E' stato osservato un effetto sulla crescita in un solo studio in cui la terapia standard con BDP

intranasale per un anno riduceva la velocità di crescita di 1 cm in bambini di 6-9 anni. Non sono stati segnalati altri effetti collaterali sistemici (26).

2) Budesonide (BUD): è disponibile come spray pressurizzato, spray acquoso o polvere secca. La dose iniziale consigliata è di 64-128µg/die per il bambino al di sopra dei 6 anni. Gli studi controllati hanno dimostrato che è efficace nel trattamento della rinite allergica stagionale e perenne dell'adulto e del bambino (27). La budesonide presenta inoltre un effetto profilattico, se somministrata prima dell'inizio della stagione pollinica. Negli studi controllati, la BUD è risultata più efficace del BDP nella rinite perenne. Non sono stati mai descritti effetti sulla crescita, né altri effetti sistemici e la sicurezza lungo termine sembra ben comprovata (28).

3) Flunisolide (FLU): anche per la FLU è stata dimostrata l'efficacia nella rinite allergica in età pediatrica (in particolare nei soggetti di età superiore ai 4 anni). Negli studi comparativi, FLU è risultata efficace quanto BDP, BUD. Anche per la FLU non sono stati segnalati effetti sistemici, né sull'asse surrenale né sulla crescita.

4) Triamcinolone acetone (TA): disponibile come aerosol o come spray acquoso alla dose consigliata di 220 µg/die. Risulta efficace in età pediatrica a partire dal 1° giorno di trattamento. Negli studi comparativi dell'adulto è risultata efficace quanto gli altri corticosteroidi topici. Non presenta effetti collaterali sistemici.

5) Fluticasone propionato (FP): disponibile come spray nasale acquoso da somministrare alla dose iniziale di 200µg/die nell'adulto e 100µg/die nel bambino. E' efficace nei bambini con rinite allergica stagionale al di sopra dei 4 anni e nella rinite

perenne in bambini al di sopra di 5 anni. L'efficacia è pari a quella degli altri steroidi nasali così come il profilo di sicurezza.

6) Mometasone furoato (MF): disponibile come spray acquoso; la dose iniziale suggerita è di 200µg/die per gli adulti e bambini sopra i 12 anni. È approvato per i bambini dai 3 anni in su alla dose di 100 µg/die. Gli studi controllati ne hanno mostrato l'efficacia nella rinite stagionale e perenne negli adulti e nei bambini (29). Negli studi comparativi di efficacia non hanno mostrato nell'adulto sostanziali differenze rispetto agli altri steroidi nasali.

Sistemici: nella pratica clinica vengono talvolta prescritti corticosteroidi orali o intramuscolari in preparazione depot, ma non ci sono molti dati sperimentali a favore di tale pratica.

Gli steroidi sistemici agiscono su un ampio spettro dei fenomeni infiammatori e sono molto efficaci sui sintomi di rinite, specialmente l'ostruzione (30). La somministrazione per via intramuscolare risulta più efficace della via orale, tuttavia quest'ultima è più tollerata, economica ed il dosaggio può essere adattato in base alle esigenze cliniche. Poiché il rischio di effetti collaterali dipende soprattutto dalla durata del trattamento, gli steroidi sistemici dovrebbero essere prescritti solo come ultima scelta, quando nessuno degli altri trattamenti è risultato efficace. Gli steroidi sistemici raggiungono tutti i tessuti, e pertanto possono essere di una certa utilità come trattamento iniziale nella rinite allergica grave e nella poliposi.

Altri farmaci che possono integrare la strategia terapeutica sono:

4.3) Cromoni

La loro azione è sicuramente collegata alla stabilità della parete cellulare dei mastociti e/o agli eventi intracellulari che fanno seguito al legame dell'allergene con le IgE.

I farmaci più utilizzati nella pratica clinica sono:

1) Disodiocromoglicato (DSCG): il DSCG è dotato di una certa, seppur modesta, efficacia nel prevenire l'insorgenza dei sintomi nasali in seguito sia a stimoli specifici (allergenici) che non specifici (istamina, acetilcolina, soluzioni ipertoniche). Il DSCG (4 volte al dì) è risultato efficace nel trattamento della rinite allergica stagionale ed in quella perenne; tuttavia alcuni studi hanno dato risultati contrastanti in alcuni; risulta inoltre essere più attivo su rinorrea e prurito che sull'ostruzione.

La maggior parte dei trials ha comunque evidenziato che il DSCG funziona meno bene degli antistaminici topici e orali e degli steroidi nasali (31).

Il DSCG è disponibile come soluzione rinologica al 2% e la posologia è di uno spruzzo per narice 4 volte al giorno (aspetto notevolmente limitante la compliance, in età pediatrica). Gli effetti secondari sono scarsi ed eminentemente di ordine locale, in quanto non viene praticamente assorbito.

2) Sodio nedocromile (SN): rappresenta l'evoluzione del DSCG e l'effetto farmacologico è rapido. Il SN è risultato essere efficace nel trattamento della rinite allergica stagionale, anche nei soggetti in età pediatrica. Al pari del DSCG anche il SN risulta essere un farmaco sicuro e praticamente privo di effetti collaterali; tuttavia, anche in questo caso, la compliance non è ottimale vista la frequenza delle somministrazioni necessarie.

4.4) Decongestionanti

Sono essenzialmente rappresentati dagli agonisti α -adrenergici. Il loro meccanismo d'azione consiste nella costrizione della vascolatura nasale con conseguente riduzione della congestione nasale. Il loro effetto si realizza dopo circa 10 minuti e perdura alcune ore (8-12 per i derivati dell'imidazolina), tuttavia al termine di tale periodo è osservabile un peggioramento dell'ostruzione nasale (effetto rebound); inoltre si possono determinare effetti sistemici (tachicardia, ipertensione arteriosa, aritmie). L'abuso di tali preparati può causare alterazioni, anche irreversibili, a livello della mucosa nasale (atrofia): la cosiddetta "rinite medicamentosa". Pertanto il loro uso andrebbe riservato solo alle fasi in cui è più rappresentata la componente ostruttiva e non dominabile con gli altri preparati. Inoltre il loro uso va attentamente valutato soprattutto nell'età pediatrica. I composti più usati sono i derivati della imidazolina (ossimetazolina e xilometazolina) e le catecolamine (fenilefrina, efedrina, pseudoefedrina).

4.5) Antileucotrienici

I farmaci antileucotrienici sono recentemente proposti nel trattamento della rinite allergica; la premessa biologica, alla base di tale considerazione, risiede nella loro azione antagonista nei confronti del recettore dei leucotrieni, responsabili dell'aumento di permeabilità vascolare, dell'ipersecrezione mucosa, del reclutamento di neutrofili ed eosinofili nella fase tardiva della reazione allergica. Dagli studi finora condotti gli antileucotrienici non sono risultati superiori agli antistaminici in termini di efficacia e sono inferiori agli steroidi topici. Il loro utilizzo nella rinite può essere preso in considerazione quando coesistono i sintomi di asma bronchiale o come add-on therapy nelle forme che non rispondono

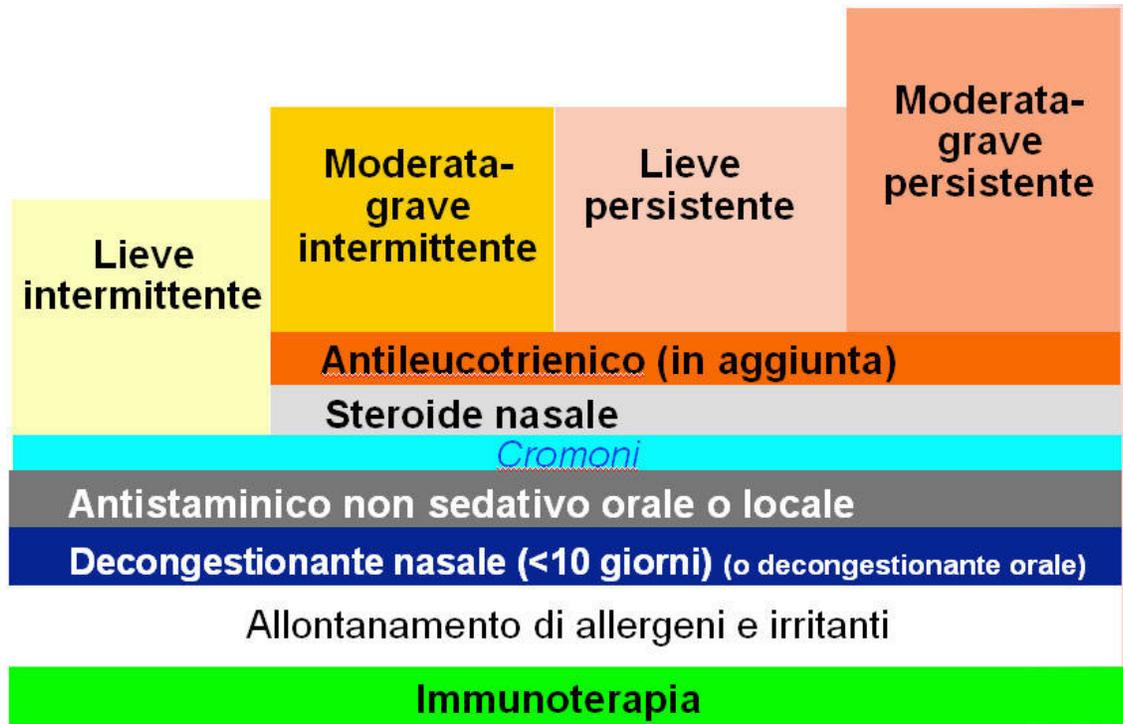
alla terapia tradizionale. Il profilo di sicurezza sembra essere ottimale.

I farmaci sopra indicati possono essere usati in monoterapia o in associazione in base alla gravità del quadro sintomatologico. Nell'aggiornamento italiano 2006 del documento A.R.I.A viene proposta, sulla base delle evidenze scientifiche, la seguente strategia terapeutica:

Rinite intermittente lieve: si possono utilizzare in monoterapia gli antistaminici orali o nasali e i decongestionanti nasali (per un periodo inferiore ai 10 giorni); i decongestionanti orali sono riservati all'adulto.

Rinite intermittente moderata-grave e rinite persistente lieve: si utilizzano come opzioni terapeutiche antistaminici orali o nasali, corticosteroidi nasali, l'associazione antistaminici e decongestionanti; si può considerare anche l'uso di cromoni o gli antileucotrieni come terapia di associazione. Il paziente deve essere rivalutato dopo 2-4 settimane di trattamento.

Rinite persistente moderata-grave: si utilizzano gli steroidi nasali come farmaci di prima linea; se l'ostruzione persiste si possono associare per un breve periodo i corticosteroidi sistemici o i decongestionanti nasali. Se dopo 2-4 settimane i sintomi persistono si possono associare gli antistaminici associati o meno ai decongestionanti, gli antileucotrieni o l'ipatropio bromuro.



5) Immunoterapia specifica (ITS)

L'immunoterapia specifica (ITS) è la somministrazione di quantità crescenti di allergene al paziente allergico al fine di ridurre i sintomi in seguito all'esposizione naturale all'allergene stesso. L'ITS fu introdotta nella pratica nel 1911 da Noon e Freeman per il trattamento della rinite pollinosa. L'ITS si è dimostrata in grado di ridurre i sintomi ed il ricorso ai farmaci nei pazienti con rinocongiuntivite severa (32).

L'azione dell'ITS è specifica per l'allergene somministrato. I meccanismi di azione sono complessi e possono essere differenti a seconda del tipo di allergene e della via di somministrazione. Gli studi più recenti suggeriscono che l'ITS modifichi la risposta cellulare T o per deviazione immune (aumento del Th1) o per energia clonale (riduzione dei Th2), o probabilmente con una combinazione dei due effetti. L'IL-10 sembra giocare un ruolo di rilievo. Il trattamento inoltre si accompagna ad

incrementi locali e sistemici delle cellule CD8+. E' stata osservata anche una riduzione del reclutamento e dell'attivazione delle cellule infiammatorie.

L'ITS può essere praticata per via:

- sottocutanea: risulta efficace a basse dosi, mentre quella a dosi troppo elevate si associa ad una frequenza alta di reazioni indesiderate. L'efficacia dell'ITS è stata dimostrata in studi controllati con placebo nella rinite allergica (e congiuntivite) provocata da:

Betulla e pollini di betulacee, Graminacee, Ambrosia, Parietaria, Acari della polvere, Alternaria. In 43 studi controllati in doppio cieco contro placebo, l'efficacia media dell'ITS sui sintomi è risultata del 45%, superiore quindi a quella di molti farmaci (33). L'ITS sottocutanea può provocare reazioni allergiche sistemiche (nel 14% dei casi); il rischio di reazioni gravi (anafilassi) è minore nei pazienti rinitici rispetto a quelli asmatici. L'ITS sottocutanea è indicata: 1) quando la congiuntivite o la rinite durante la stagione pollinica si associano ad asma 2) in pazienti rinitici non sufficientemente controllati da antistaminici e steroidi topici 3) in pazienti che rifiutano la farmacoterapia o comunque farmaci da prendere a lungo termine 4) in pazienti con rilevanti effetti collaterali della terapia farmacologica.

- nasale (LNIT): L'efficacia della terapia intranasale ad alte dosi di allergene è stata confermata nella maggior parte degli studi controllati con placebo. Nella rinite (e rinocongiuntivite) l'efficacia è comprovata per: betulla, graminacee, ambrosia, parietaria, acari della polvere.

- sublinguale (SLIT): l'efficacia della SLIT ad alte dosi (50-100 volte di quelle usate nella sottocutanea) è stata confermata nella rinite da: betulla, graminacee, parietaria, acari. In uno studio, la SLIT è apparsa leggermente meno efficace della sottocutanea (34), ma comunque significativamente attiva. Effetti collaterali sistemici di rilievo (asma, orticaria) sono stati

riportati in un solo studio; in tutti gli altri sono state osservate solo reazioni molto lievi. In generale la SLIT è ben tollerata in età pediatrica.

- orale: tutti gli studi, eccetto uno, negano l'efficacia di questa via di somministrazione.

Il trattamento locale ad alte dosi (LNIT, SLIT) è indicato in particolare per quei pazienti che hanno presentato reazioni indesiderate gravi con l'ITS sottocutanea o con scarsa compliance nei confronti della terapia iniettiva.

Le controindicazioni relative all'ITS sono:

- malattie immunologiche e immunodeficienze
- tumori maligni
- gravi turbe psichiatriche
- trattamento cronico con β -bloccanti, anche topici
- scarsa compliance
- asma grave o non controllata dalla terapia farmacologica e/o pazienti con ostruzione irreversibile (FEV1 costantemente sotto il 70% nonostante adeguata terapia)
- malattie cardiovascolari importanti, che aumentano i rischi dell'eventuale somministrazione di adrenalina
- bambini sotto i 5 anni, a meno che ci siano specifiche indicazioni
- per ragioni precauzionali, l'ITS non dovrebbe essere iniziata a gravidanza in corso.

Materiali e metodi

Nel maggio 2006 sono stati arruolati nello studio 15 pazienti affetti da rinite allergica intermittente e seguiti regolarmente presso il nostro ambulatorio. Il campione in esame aveva un'età media di 12 anni (range 6-17 anni), 9 maschi, 6 femmine.

La diagnosi di rinite allergica intermittente si fondava sulla raccolta di dati anamnestici, sull'obiettività clinica e sulla positività delle prove allergometriche. La valutazione allergometrica è stata eseguita mediante esecuzione di prick test, impiegando un pannello di allergeni comprendente: 1) Dermatophagoides Pteronyssinus 2) Dermatophagoides Farinae 3) Epitelio di cane 4) Forfora di gatto 5) Alternaria Alternata 6) Aspergillus Fumigatus 7) Artemisia Vulgaris 8) Lolium Perenne 9) Cynodon Dactylon 10) Parietaria Officinalis 11) Platano 12) Olivo 13) Pino, ed utilizzando un controllo negativo (soluzione fisiologica) ed uno positivo (istamina cloridrato, 10mg/ml).

Tutti i pazienti arruolati presentavano reazioni significative (diametro del pomfo ≥ 3 mm) a graminacee (Lolium Perenne e/o Cynodon Dactylon), composite (Artemisia Vulgaris), urticacee (Parietaria Officinalis). 3 pazienti presentavano inoltre sensibilizzazione per pollini di alberi (platano, olivo); 2 pazienti mostravano anche positività per muffe (Alternaria Alternata) e per gli acari della polvere.

Tutti i bambini presentavano sintomi oculari associati alla rinite intermittente. Nessun appartenente al campione in esame presentava sintomi di asma bronchiale.

Dopo la fase di selezione, in base ai criteri suddetti, i bambini venivano sottoposti al trattamento terapeutico con steroidi nasali.

In questo studio randomizzato, crossover, in singolo cieco, abbiamo voluto valutare l'efficacia e la tollerabilità di due corticosteroidi nasali come MF (Rinelon spray©) e BUD (Eltair 100©), comunemente utilizzati come trattamento di prima linea per la rinite allergica.

Per l'erogazione dei farmaci è stato utilizzato lo stesso dispositivo spray al fine di eludere eventuali errori di valutazione, in termini di efficacia del farmaco, indotti dalla diversa nebulizzazione e disponibilità dei due composti.

L'erogatore spray presentava un'etichetta bianca sulla quale era indicata una lettera corrispondente ad un determinato principio attivo; in dettaglio il MF riportava la lettera "A", la BUD la lettera "B"; lo studio condotto quindi in singolo cieco aveva lo scopo di evitare eventuali influenze sul paziente (e sui genitori) legate alla conoscenza del principio attivo o del nome commerciale del farmaco.

I corticosteroidi nasali sono stati somministrati al dosaggio di 1 puff per narice, da eseguire al mattino, dopo il risveglio; al fine di ottimizzare l'efficacia e minimizzare gli effetti collaterali locali della terapia, al paziente venivano fornite le seguenti raccomandazioni riguardo la modalità di somministrazione del farmaco:

- 1) soffiarsi il naso o eseguire un lavaggio nasale prima della somministrazione
- 2) agitare bene lo spray prima di utilizzarlo (eventualmente fare 2-3 spruzzi per verificare che il farmaco fosse nebulizzato correttamente)
- 3) tapparsi l'altra narice con un dito

4) inserire lo spray nella narice inclinandolo leggermente verso l'ala del naso per minimizzare la quota di farmaco diretto verso la parete del setto nasale.

5) spruzzare e inalare profondamente per far assorbire bene il farmaco.

Lo studio consisteva di 3 fasi:

1) una prima fase della durata di 3 settimane in cui si somministrava il 1° spray

2) una seconda fase, della durata di 1 settimana, di sospensione del trattamento

3) una terza fase, della durata di 3 settimane, in cui si somministrava il 2° spray

I pazienti sono stati randomizzati ed avviati ad iniziare lo studio con i farmaci "A" oppure "B" in ugual proporzione, minimizzando l'eventuale bias legato alla variabilità della carica pollinica durante le 7 settimane della stagione primaverile in cui si è svolto lo studio.

Durante le fasi 1) e 3) veniva somministrato al paziente ed ai genitori un questionario adattato dal "Paediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire", attualmente lo strumento di valutazione più utilizzato in età pediatrica (35) (Tab.1), da compilare giornalmente.

Paziente			
N...Cognome.....Nome.....Fase....			
>>> SINTOMI <<<	1° settimana	2° settimana	3° settimana
Quante volte hai avuto: dal.....al.....dal.....al.....dal.....al.....			
Naso chiuso			
Starnutazione			
Naso che cola			
Prurito nasale			
Prurito alla gola			
Gola secca			
Mal di testa			
Stanchezza			
Prurito agli occhi			
Lacrimazione			
>>> PROBLEMI PRATICI <<<			
Strofinarsi ripetutamente il naso			
Asciugarsi ripetutamente il naso			
Portarsi dietro i fazzoletti			
Utilizzare altre medicine			
Impossibilità a coricarsi senza il cuscino			
>>> VALUTAZIONE FINALE <<<			
Quanto ti sei sentito disturbato da questi problemi: 1 – Per niente 2 – Solo qualche volta 3 – Un poco 4 – Moderatamente 5 – Un sacco 6 – Parecchio 7 – Estremamente	()	()	()

Tab.1 . Questionario di valutazione della sintomatologia rinitica e del suo impatto sulla qualità della vita del bambino.

In particolare, oltre ai singoli sintomi (prurito, rinorrea, ostruzione nasale etc..) si proponeva al paziente di identificare una serie di problematiche pratiche, utili per valutare complessivamente la qualità di vita del soggetto e l'efficacia del trattamento proposto. Al termine della fase di trattamento il bambino doveva formulare una giudizio complessivo della settimana, che tenesse conto dell'impatto clinico e psicologico della malattia. Sul questionario dovevano inoltre essere puntualmente segnalati eventuali altri

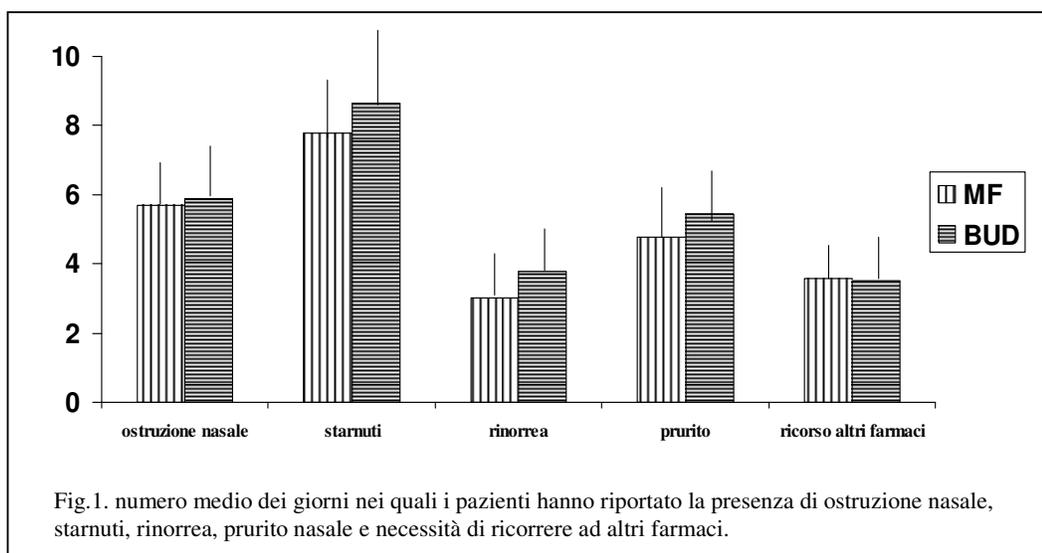
farmaci (in primis gli anti-istaminici per os) somministrati al bambino in caso di scarso controllo della sintomatologia da parte dello steroide nasale. All'atto della valutazione anamnestica e clinica eseguita dopo ciascun ciclo di terapia, si esplorava anche la tollerabilità nei confronti dei farmaci impiegati (eventuale presenza di epistassi, odore non gradevole, sensazione urente all'atto della somministrazione).

Durante la fase 2) di sospensione della terapia steroidea nasale si raccomandava di controllare la sintomatologia oculorinica del bambino con farmaci anti-istaminici per os o con prodotti topici non steroidei (es. decongestionanti).

Tutti i pazienti hanno fornito il loro il consenso informato allo studio.

Risultati

Non si è osservata nessuna differenza significativa tra MF e BUD nella prevalenza dei sintomi riportati giornalmente, né nella valutazione settimanale dell’impatto degli stessi sulla qualità della vita dei bambini. In particolare, in Fig.1 è riportato il confronto tra il numero medio dei giorni nei quali i pazienti hanno riportato la presenza di ostruzione nasale, starnuti, rinorrea, prurito nasale e necessità di ricorrere ad altri farmaci nel periodo in cui erano in trattamento con MF o con BUD, rispettivamente.



Anche nel nostro studio la buona efficacia degli steroidi nasali nel controllo della rinite allergica è confermata dal livello di soddisfazione soggettiva dei bambini, espresso con la valutazione settimanale del livello di disturbo arrecato dai sintomi nasali usando una scala compresa tra il valore di 1 (“per niente”) e 7 (“estremamente”) (vedi Tab.1). La quantificazione del disturbo dovuto ai sintomi della rinite, espresso come mediana del punteggio attribuito settimanalmente a ciascuno dei due

farmaci in un periodo di 3 settimane consecutive, era identificato come intermedio tra “solo qualche volta” e “un poco”, indifferentemente per MF e BUD (Fig. 2).

Per nessuno dei due farmaci erano inoltre riportati effetti indesiderati (es. epistassi), né sgradevolezza olfattiva o irritazione conseguente alla somministrazione topica nasale.

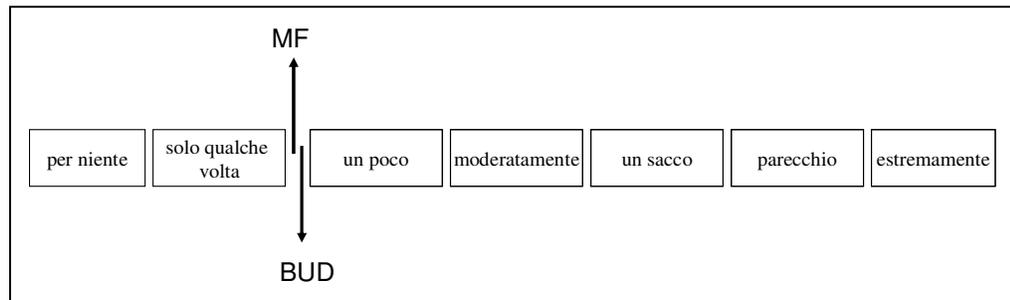


Fig.2 . Valutazione finale del livello di disturbo arrecato dai sintomi di rinite durante la terapia con MF e B, espresso come mediana dei punteggi attribuiti settimanalmente a ciascuno dei due farmaci in un periodo di 3 settimane consecutive.

Conclusioni

I corticosteroidi nasali sono considerati il principale rimedio farmacologico della rinite intermittente di grado moderato-severo e della rinite persistente. In aggiunta ai consolidati dati di efficacia per tutti gli steroidi nasali, il basso tasso di biodisponibilità dei più recenti preparati come FP, MF e BUD ha contribuito a favorirne l'impiego per un migliore profilo di tollerabilità soprattutto in caso di terapia a lungo termine della rinite persistente. Gli studi comparativi su efficacia e tollerabilità di queste molecole nell'adulto non hanno fornito differenze significative nel controllo della rinite e negli effetti indesiderati associati alla terapia con questi farmaci. Il nostro studio si è proposto di estendere questa valutazione all'età pediatrica, e, seppur limitato dall'esiguo campione numerico di bambini studiati, ha confermato la sostanziale equivalenza del profilo di efficacia e tollerabilità della terapia della rinite allergica primaverile con MF e con BUD.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Documento scientifico A.R.I.A (Allergic Rhinitis and its impact on asthma) OMS, 2001
- 2) Galassi C. .Changes in prevalence of asthma and allergies among children and adolescents in Italy: 1994-2002. *Pediatrics* 2006; 117:34-42
- 3) Barnes K, Marsh D. The genetics and complexity of allergy and asthma. *Immunol Today* 1998;19:325-32.
- 4) Strachan DP. Is allergic disease programmed in early life? *Clin Exp Allergy* 1994;24:603-5.
- 5) Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Taussig LM. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994;94:895-901.
- 6) Turkeltaub PC, Gergen PJ. Prevalence of upper and lower respiratory conditions in the US population by social and environmental factors: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976 to 1980 (NHANES II). *Ann Allergy* 1991;67:147-54.
- 7) Svanes C, Jarvis D, Chinn S, Burney P. Childhood environment and adult atopy: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:415-20.
- 8) Lewis SA, Britton JR. Measles infection, measles vaccination and the effect of birth order in the aetiology of hay fever. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1493-500.
- 9) Behrendt H, Becker WM, Fritzsche C, Sliwa-Tomczok W, Tomczok J, Friedrichs KH, et al. Air pollution and allergy: experimental studies on modulation of allergen release from pollen by air pollutants. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113:69-74.
- 10) Lebowitz MD. Epidemiological studies of the respiratory effects of air pollution. *Eur Respir J* 1996;9:1029-54.
- 11) Williams HC, Strachan DP, Hay RJ. Childhood eczema: disease of the advantaged? *Bmj* 1994;308:1132-5.
- 12) Chan-Yeung M, Becker A, Lam J, Dimich-Ward H, Ferguson A, Warren P, et al. House dust mite allergen levels in two cities in Canada: effects of season, humidity, city and home characteristics. *Clin Exp Allergy* 1995;25:240-6.
- 13) Gordon S. Allergy to furred animals. *Clin Exp Allergy* 1997;27:479-81.
- 14) Bachert C. Histamine-a major role in allergy? *Clin Exp Allergy* 1998;6:15-9.
- 15) Naclerio RM. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 1991;325:860-9.
- 16) Sampson AP. The leukotrienes: mediators of chronic inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy* 1996;26:995-1004.
- 17) Naclerio RM, Meier HL, Kagey-Sobotka A, Adkinson N, Jr., Meyers DA, Norman PS, et al. Mediator release after nasal airway challenge with allergen. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:597-602.
- 18) Connell JT. Quantitative intranasal pollen challenges. 3. The priming effect in allergic rhinitis. *J Allergy* 1969;43:33-44.
- 19) Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce G, Pronzato C, Ricca V, Permiani S, et al. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in patients with asymptomatic rhinitis and mite allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:971-9.

- 20) Masi M, Candiani R, van-de-Venne H. A placebo-controlled trial of cetirizine in seasonal allergic rhino-conjunctivitis in children aged 6 to 12 years. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4(4 Suppl):47-52.
- 21) De Blic J, Wahn U, Billard E, Alt R, Pujazon MC. Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6-week randomized seasonal allergic rhinitis trial. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 267-75.
- 22) Bedard PM, et al. Efficacy and safety of loratadine (10 mg once daily), terfenadine (60 mg twice daily), and placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:741-6.
- 23) Van-Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica G, Durham S, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. EAACI Position paper. *Allergy* 2000;55:116-34.
- 24) Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:941-55.
- 25) Kobayashi RH, Tinkelman DG, Reese ME, Sykes RS, Pakes GE. Beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray for seasonal allergic rhinitis in children. *Ann Allergy* 1989;62:205-8.
- 26) Skoner D, Rachelefsky G, Meltzer E, Chervinsky P, Morris R, Seltzer J, et al. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. *Pediatrics* 2000;105:e23.
- 27) Wolthers OD, Jorgensen BA, Pedersen S. A double-blind, placebo-controlled study of the effect of intranasal budesonide in the treatment of children with seasonal rhinitis. *Acta Paediatr* 1992;81:902-6.
- 28) Lindqvist N, Balle VH, Karma P, Karja J, Lindstrom D, Makinen J, et al. Long-term safety and efficacy of budesonide nasal aerosol in perennial rhinitis. A 12-month multicentre study. *Allergy* 1986;41:179-86.
- 29) Brannan MD, Herron JM, Affrime MB. Safety and tolerability of once-daily mometasone furoate aqueous nasal spray in children. *Clin Ther* 1997;19:1330-9.
- 30) Brooks CD, Karl KJ, Francom SF. Oral methylprednisolone acetate (Medrol Tablets) for seasonal rhinitis: examination of dose and symptom response. *J Clin Pharmacol* 1993;33:816-22.
- 31) Fisher WG. Comparison of budesonide and disodium cromoglycate for the treatment of seasonal allergic rhinitis in children. *Ann Allergy* 1994;73:515-20.
- 32) Varney VA, Gaga M, Frew AJ, Aber VR, Kay AB, Durham SR. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. *Bmj* 1991;302:265-9.
- 33) Malling HJ. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 1998;53:461-72.
- 34) Mungan D, Misirligil Z, Gurbuz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mitesensitive patients with rhinitis and asthma--a placebo controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:485-90.
- 35) Juniper EF, Howland WC, Roberts NB, Thompson AK, King DR. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998; 101:163-70.

RINGRAZIAMENTI

Se sono riuscito ad arrivare fino a questo punto, lo devo soprattutto ai miei genitori, che mi hanno permesso di studiare fino ad ora. Ringrazio Rubina per avermi aiutato nei momenti di maggior sconforto. Un caro saluto a i miei nonni Cesare, Pietro e Dina che tanto avrei voluto alla mia laurea.

Ringrazio il Dott Mauro Baldini senza il quale questa tesi non avrebbe avuto modo di esistere; ma non posso dimenticare neppure Giovanni altro elemento fondamentale di questa impresa.

Per concludere vorrei ricordare Nicola e Claudio, due compagni di corso, con i quali ho condiviso molti momenti di questi sei anni universitari.

