

ALLERGIA



Kristine K. Volkman | Asriani M. Chiu

CAPITOLO 73

Valutazione

L'allergia è il risultato di una complessa interazione tra geni e fattori ambientali e può presentarsi con diverse forme patologiche come la rinite allergica, l'asma e l'allergia alimentare. L'allergene è un antigene che scatena una risposta allergica in soggetti geneticamente predisposti.

I disturbi da **ipersensibilità** del sistema immunitario sono classificati in quattro gruppi, in base al meccanismo che conduce all'infiammazione tissutale (Tab. 73.1). Le **reazioni di tipo I (ipersensibilità di tipo immediato)** sono scatenate dall'interazione dell'antigene con le IgE legate ai recettori ad alta affinità espressi sulla superficie dei mastociti tissutali, dei basofili circolanti o di entrambi, con il conseguente rilascio di mediatori chimici preformati, come istamina e triptasi e mediatori sintetizzati *ex novo*, come leucotrieni, prostaglandine e fattori attivanti le piastrine. Questi mediatori contribuiscono allo sviluppo dei sintomi allergici con possibile evoluzione verso una sindrome severa come l'anafilassi. Diverse ore dopo la risposta iniziale può svilupparsi una **reazione di**

fase ritardata, con il rilascio di altre cellule dell'infiammazione quali basofili, eosinofili, monociti, linfociti e neutrofili e i loro rispettivi mediatori. Il reclutamento di queste cellule conduce a sintomi cronici di maggior durata.

Le **reazioni di tipo II (citotossicità anticorpale)** coinvolgono gli anticorpi IgM, IgG o IgA che si legano alla superficie cellulare e attivano l'intera via del complemento, provocando la lisi cellulare o il rilascio di anafilotossine, quali C3a, C4a e C5a (si veda il Cap. 71). Queste anafilotossine scatenano la degranolazione dei mastociti con il rilascio di mediatori infiammatori. I bersagli possono essere gli antigeni di membrana della superficie cellulare, quali gli eritrociti, causando anemia emolitica; le molecole di superficie delle piastrine; le molecole della membrana basale del rene; la catena α del recettore dell'acetilcolina sulle giunzioni neuromuscolari e il recettore dell'ormone di stimolazione della tiroide (TSH, *Thyroid-Stimulating Hormone*) sulle cellule tiroidee (morbo di Graves).

Le **reazioni di tipo III (da immunocomplessi)** implicano la formazione di immunocomplessi antigene-anticorpo che tramite il circolo sanguigno vengono depositati nei tessuti quali vasi sanguigni e organi emuntori (fegato, milza, reni). Questi complessi avviano il danno tissutale atti-

TABELLA 73.1 Classificazione di Gell e Coombs ei disturbi da ipersensibilità

TIPO	INTERVALLO TRA ESPOSIZIONE E REAZIONE	IMMUNOGLOBULINE/ CELLULE RESPONSABILI	BERSAGLIO O ANTIGENE	PRINCIPALI MEDIATORI	ESEMPI
I – Anafilattico o immediato Fase di latenza	<30 min 2-12 ore	IgE	Pollini, alimenti, veleno, farmaci	Istamina, triptasi, leucotrieni, prostaglandine, fattore di attivazione delle piastrine	Anafilassi, orticaria, rinite allergica, asma allergico
II – Anticorpi citotossici	Variabile (da minuti a ore)	IgG, IgM, IgA	Eritrociti, piastrine	Complemento	Anemia emolitica, trombocitopenia, sindrome di Goodpasture
III – Reazioni da immunocomplessi	1-3 settimane dopo l'esposizione al farmaco	Complessi antigene/ anticorpo	Vasi sanguigni, fegato, milza, rene, polmone	Complemento, anafilotossina	Malattia da siero, polmonite da ipersensibilità
IV – Tipo ritardato	2-7 giorni dopo l'esposizione al farmaco	Linfociti	Mycobacterium tuberculosis, sostanze chimiche	Citochine (IFN- γ , TNF- α , GM-CSF)	Test cutaneo alla tubercolina, dermatite da contatto malattia da trapianto contro l'ospite

GM-CSF (*Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor*), fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi; IFN- γ , interferone γ ; TB, tubercolosi; TNF- α (*Tumor Necrosis Factor α*), fattore di necrosi tumorale α .

vando la cascata del complemento e reclutando i neutrofili che rilasciano i loro mediatori tossici. Le reazioni locali causate dall'iniezione di un antigene nel tessuto sono definite **reazioni di Arthus**. La somministrazione di grandi quantità di antigene porta alla **malattia da siero**. Altre reazioni di tipo III includono la polmonite da ipersensibilità e alcune sindromi vasculitiche.

Le **reazioni di tipo IV (cellulo-mediate o ipersensibilità ritardata)** implicano il riconoscimento di un antigene da parte delle cellule T sensibilizzate. Le cellule presentanti l'antigene esprimono peptidi sulla superficie cellulare in associazione alle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II (MHC-II). Le cellule T di memoria riconoscono i complessi peptide/MHC-II e inducono il rilascio di citochine come l'interferone- γ , il fattore di necrosi tumorale- α e il fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi, le quali attivano e inducono il reclutamento dei macrofagi tissutali. Le **allergie da contatto** (nichel ed edera velenosa) e l'immunità indotta della tubercolosi sono esempi di reazioni di tipo IV.

ANAMNESI



Algoritmo decisionale
Disponibile su @ Studenti33

Infezioni ricorrenti

L'anamnesi può rivelare sintomi allergici dopo l'esposizione a un potenziale allergene, a cui in genere il paziente è stato già esposto in precedenza (sensibilizzazione).

I pazienti affetti hanno spesso un'anamnesi familiare positiva per patologie allergiche. Diversi geni predispongono all'allergia. Se un genitore è allergico, il rischio che il bambino sviluppi allergie è del 25%. Se entrambi i genitori sono affetti da allergie, il rischio aumenta al 50-70%. Nella stessa famiglia tendono a manifestarsi patologie allergiche simili.

ESAME OBIETTIVO



Algoritmo decisionale
Disponibile su @ Studenti33

Infezioni ricorrenti

Le malattie allergiche possono coinvolgere la cute, gli occhi, l'apparato respiratorio o gastrointestinale singolarmente o in combinazione. Molti pazienti presentano più organi coinvolti simultaneamente.

I bambini con rinite allergica presentano spesso prurito nasale e hanno l'abitudine di strofinarsi il naso con il palmo della mano, gesto che viene chiamato comunemente il **saluto allergico** e può condurre alla formazione di una piega trasversale sul naso. La mucosa nasale pallida e l'ipertrofia dei turbinati sono anch'essi reperti comuni. **Occhi alonati allergici** e la presenza di un'area dal blu-grigiastro al viola sotto le palpebre inferiori, attribuibile alla congestione venosa, sono frequentemente presenti nei bambini allergici e si accompagnano a edema palpebrale o iniezione congiuntivale. I segni

dermatologici di atopia includono placche eritematose e pruriginose della dermatite atopica, pieghe accentuate sotto le palpebre inferiori (**pliche di Dennie-Morgan** o **linee di Dennie**), orticaria e **cheratosi pilare** (papule follicolari cornee asintomatiche sulle superfici estensorie degli arti superiori). L'auscultazione del torace può evidenziare la presenza di respiro sibilante.

VALUTAZIONE DIAGNOSTICA INIZIALE

Test di screening



Algoritmi decisionali

Disponibili su @ Studenti33

Eosinofilia
Infezioni ricorrenti

L'atopia è caratterizzata da elevati livelli di IgE (Tab. 73.2) ed **eosinofilia** (3-10% dei globuli bianchi o una conta assoluta di eosinofili $>250/\text{mm}^3$) con una prevalenza di citochine T helper 2 (Th2), tra cui le interleuchine (IL)-4, IL-5 e IL-3. Un'eosinofilia molto accentuata suggerisce una patologia non allergica come un'infezione, sindrome ipereosinofila, reazioni di ipersensibilità a farmaci o neoplasie maligne (Tab. 73.3).

Ci sono due metodi per identificare le IgE specifiche per un allergene: i test cutanei *in vivo* e i test sierologici *in vitro* (Tab. 73.4). Nei **test cutanei in vivo** si introduce nella cute un allergene mediante prick/puntura o iniezione intradermica. L'allergene si diffonde attraverso la cute e interagisce con le IgE legate ai mastociti. Il legame crociato con le IgE causa degranulazione dei mastociti con rilascio di istamina; ciò scatena lo sviluppo di un **pomfo centrale con un alone eritematoso**. Il pomfo e l'alone vengono misurati 15-20 minuti dopo l'applicazione dell'allergene. I test cutanei eseguiti correttamente rappresentano il miglior metodo disponibile per individuare la presenza di IgE specifiche per un allergene.

I **test sierologici in vitro**, come il saggio immuno-adsorbente legato a un enzima (**ELISA, Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay**), misurano i livelli di IgE specifiche per l'antigene. Molti allergologi e laboratori considerano il sistema ImmunoCAP (ThermoFisher Scientific, Waltham, Massa-

TABELLA 73.2 Disordini associati a valori elevati di IgE sieriche

Malattie allergiche
Dermatite atopica (eczema)
Infezioni tissutali invasive da elminti
Sindrome da iperimmunoglobuline E
Aspergillosi broncopolmonare allergica
Sindrome di Wiskott-Aldrich
Trapianto di midollo osseo
Malattia di Hodgkin
Pemfigoide bolloso
Sindrome nefrosica idiopatica

TABELLA 73.3 Disturbi associati a eosinofilia

MALATTIE ALLERGICHE
Rinite allergica
Dermatite atopica
Asma
GASTROINTESTINALI
Gastroenterite eosinofila
Colite allergica
Malattia infiammatoria intestinale
INFETTIVE
Infezioni tissutali invasive da elminti
NEOPLASTICHE
Leucemia eosinofila
Malattia di Hodgkin
RESPIRATORIE
Polmonite eosinofila
Aspergillosi broncopolmonare allergica
SISTEMICHE
Sindrome ipereosinofila idiopatica
Mastocitosi
Insufficienza surrenalica
IATROGENE
Indotte da farmaci

TABELLA 73.4 Confronto tra test cutanei in vivo e dosaggio di IgE sieriche in vitro nella diagnosi delle patologie allergiche

TEST CUTANEI IN VIVO	TEST SIEROLOGICI IN VITRO
Meno costoso	Praticità per paziente e medico
Maggiore sensibilità	Non alterato dagli antistaminici
Ampia varietà di allergeni	Preferibile ai test cutanei per dermografismo, dermatite estesa, bambini non collaboranti
Risultati disponibili immediatamente	

(Da Skoner DP: Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 108, S2-S8, 2001.)

chusetts) il test di scelta. Questo metodo utilizza una fase solida e mostra elevata sensibilità, specificità e riproducibilità. Il saggio usa un immunodosaggio fluorescente quantitativo (FEIA) che è il più sensibile rispetto agli altri metodi. Questi test sono indicati per i pazienti che hanno dermografismo e dermatite estesa, per chi non può interrompere i farmaci come gli antistaminici, che interferiscono con i risultati dei test, o per chi non è collaborante all'esecuzione dei test cutanei. La presenza di IgE specifiche indicano una sensibilizzazione ma da sole non sono sufficienti per porre una diagnosi di patologia allergica. La diagnosi deve basarsi sull'accertamento da parte del medico dell'intero quadro clinico, compresi anamnesi ed esame obiettivo, l'eventuale presenza di anticorpi IgE specifici e la correlazione con la sintomatologia allergica.

IMAGING DIAGNOSTICO

L'imaging diagnostico ha un ruolo limitato nella valutazione della patologia allergica. La radiografia del torace è utile nella diagnosi differenziale dell'asma. La radiografia e la tomografia computerizzata dei seni paranasali potrebbero essere utili, ma quando queste immagini sono alterate non si riesce a distinguere la patologia allergica da quella non allergica.

CAPITOLO 74

Asma

EZIOLOGIA

Le cellule infiammatorie (mastociti, eosinofili, linfociti T, neutrofili), i mediatori chimici (istamina, leucotrieni, fattore attivante le piastrine, bradichinina) e i fattori chemiotattici (citochine, eotassine) mediano l'infiammazione delle vie aeree dei pazienti asmatici. L'infiammazione contribuisce all'**iperreattività delle vie aeree** (costrizione delle vie aeree in risposta ad allergeni, irritanti, infezioni virali ed esercizio fisico) e può esitare in edema, incremento della secrezione di muco, afflusso di cellule infiammatorie nelle vie aeree e disepitelizzazione. L'infiammazione cronica può condurre al **rimodellamento delle vie aeree**, che è il risultato di una proliferazione delle proteine della matrice extracellulare e dell'iperplasia vascolare e può determinare cambiamenti strutturali irreversibili fino a una progressiva perdita della funzionalità polmonare.

EPIDEMIOLOGIA

L'asma è la più comune malattia cronica dell'infanzia nei Paesi industrializzati e colpisce quasi 7 milioni di soggetti al di sotto dei 18 anni di età negli Stati Uniti. Dal 2001 al 2010, i pazienti con asma sono aumentati del 2,9% per anno. Nella popolazione adulta, le femmine sono maggiormente affette da asma rispetto ai maschi, mentre nei bambini il rapporto è invertito. Tra i bambini al di sotto dei 18 anni di età, la prevalenza dell'asma aumenta del 1,4% per anno. Nel 2010, le ospedalizzazioni pediatriche per asma in USA sono state circa 140.000. La mortalità per asma è ancora presente, nel 2014 negli USA vi sono stati 187 decessi causati dall'asma. Nei bambini il tasso di mortalità è 2,5 per milione.

MANIFESTAZIONI CLINICHE



Algoritmi decisionali

Disponibili su @Studenti33

Rhinorrhea
Cough
Wheezing
Chest Pain

I bambini con asma possono presentare diversi sintomi quali tosse, respiro sibilante, tachipnea, dispnea da esercizio fisico e senso di oppressione toracica. L'anamnesi dovrebbe evi-

denziare la frequenza, la gravità e i fattori precipitanti, così come l'anamnesi familiare di asma e allergia. I fattori di esacerbazione includono infezioni virali, esposizione ad allergeni e irritanti (fumo, pollini, odori forti, esalazioni), esercizio fisico, emozioni e cambiamenti meteorologici/umidità. I sintomi notturni sono comuni. La rinosinusite, il reflusso gastroesofageo e l'acido acetilsalicilico possono peggiorare l'asma. Il trattamento di queste condizioni può ridurre la frequenza e la gravità dell'asma.

Durante gli episodi acuti possono essere presenti: tachipnea, tachicardia, tosse, respiro sibilante e un prolungamento della fase espiratoria, ma i segni obiettivi possono essere sfumati. Il respiro sibilante classico può non essere evidente se il flusso d'aria è minimo a causa dell'ostruzione delle vie aeree. Con il progredire dell'attacco si possono osservare cianosi, riduzione del flusso d'aria, rientri toracici, agitazione, difficoltà nel parlare, segno del tripode, sudorazione e polso paradossale (riduzione della pressione arteriosa >15 mmHg con l'inspirazione). L'esame obiettivo può evidenziare altre malattie atopiche, quali eczema o rinite allergica.

INDAGINI DI LABORATORIO E DI IMAGING

Non esiste un singolo test o studio che possa confermare la diagnosi di asma, ma diversi elementi contribuiscono alla diagnosi.

Le misurazioni oggettive della funzionalità respiratoria (**spirometria**) aiutano a stabilire la diagnosi e il trattamento dell'asma. La spirometria viene utilizzata per monitorare la risposta al trattamento, stabilire il grado di reversibilità attraverso un intervento terapeutico e misurare la gravità dell'esacerbazione dell'asma. In genere i bambini di età superiore ai 5 anni sono in grado di eseguire le manovre di una spirometria. La spirometria viene preferita alla misurazione del picco di flusso per la diagnosi di asma, a causa della variabilità dei valori di riferimento previsti del picco di flusso. Per i bambini più piccoli che non sono in grado di eseguire la spirometria o il picco di flusso, un tentativo terapeutico con farmaci *controller* può aiutare nella diagnosi di asma.

Gli **skin prick test** (test cutanei) possono essere inclusi nella valutazione di tutti i bambini affetti da asma persistente, ma non durante l'esacerbazione della crisi asmatica. Skin prick test positivi che identificano una sensibilizzazione ad **aeroallergeni** (pollini, muffe, acari della polvere, pelo degli animali) si correlano in modo significativo con il test di provocazione bronchiale con allergeni specifici. I test sierologici *in vitro*, quali il saggio immuno adsorbente legato a un enzima (ELISA), in genere sono meno sensibili nel definire

gli allergeni importanti dal punto di vista clinico, sono più costosi e richiedono un intervallo di tempo di alcuni giorni per ottenere i risultati, rispetto ai pochi minuti necessari per i prick test (si veda la Tab. 73.4).

Al primo episodio di asma o in caso di episodi ricorrenti di tosse, respiro sibilante o entrambi senza una diagnosi specifica dovrebbe essere eseguita una **radiografia** del torace per escludere eventuali anomalie anatomiche. Non è invece necessaria la ripetizione di una radiografia del torace in caso di nuovi episodi, a meno che non coesistano febbre suggestiva di polmonite o reperti significativi all'esame obiettivo.

Due nuove forme di monitoraggio dell'asma e della valutazione diretta del grado di infiammazione delle vie aeree sono l'analisi dell'**ossido nitrico** esalato e l'analisi quantitativa dell'eosinofilia nell'espettorato.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Sono molteplici le condizioni in età pediatrica che possono causare respiro sibilante mimando l'asma (Tab. 74.1), ma non tutti i casi di tosse e respiro sibilante sono asma. Una diagnosi errata ritarda l'identificazione della corretta causa sottostante ed espone i bambini a una terapia dell'asma inappropriata (Tab. 74.2).

L'**aspergillosi allergica broncopolmonare** è una forma di reazione da ipersensibilità agli antigeni di una muffa, *Aspergillus fumigatus*. È un'evenienza che si verifica in particolare nei soggetti affetti da asma dipendente da steroidi e nei bambini con fibrosi cistica.

TABELLA 74.2 Regola mnemonica per le cause di tosse nei primi mesi di vita

C (<i>Cystic Fibrosis</i>): fibrosi cistica
R (<i>Respiratory tract infections</i>): infezioni del tratto respiratorio
A (<i>Aspiration</i>): aspirazione (disfunzioni della deglutizione, reflusso gastroesofageo, fistola tracheoesofagea, corpo estraneo)
D (<i>Dyskinetic cilia</i>): discinesia ciliare
L (<i>Lung and airway malformations</i>): malformazioni polmonari e delle vie aeree (membrane laringee, laringotracheomalacia, stenosi tracheale, anelli e fasce vascolari)
E (<i>Edema</i>): edema (insufficienza cardiaca, cardiopatie congenite)

(Da Schidlow DV: Cough. In Schidlow DV, Smith DS, Editors: *A Practical Guide to Pediatric Disease*, Philadelphia, 1994, Hanley & Belfus.)

TABELLA 74.1 Diagnosi differenziale di tosse e respiro sibilante nei lattanti e nei bambini

VIE AEREE SUPERIORI	VIE AEREE INTERMEDIE	VIE AEREE INFERIORI	ALTRO
Rinite allergica	Corpo estraneo tracheale o bronchiale	Bronchiolite virale o obliterante	Tosse ricorrente non causata da asma (infezioni, tosse abituale, scolo retronasale)
Sinusite	Movimento paradossale delle corde vocali	Asma	Aspirazione da alterata deglutizione o reflusso gastroesofageo
	Anelli vascolari o membrane laringee	Fibrosi cistica	
	Linfoadenopatia o tumori	Displasia broncopolmonare (malattia polmonare cronica dei prematuri)	

(Da Guilbert TW, Lemanske RF, Jackson DJ. *Diagnosis of asthma in infants and children*. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Burks AW, et al., eds. *Middleton's Allergy: Principles and Practice*. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2014:870.)

TRATTAMENTO

Il trattamento ottimale dell'asma comprende diversi provvedimenti: controllo ambientale, terapia farmacologica ed educazione del paziente, fino al raggiungimento della capacità di autogestione. Poiché molti bambini affetti da asma presentano anche allergie coesistenti, si dovrebbero intraprendere delle misure mirate a minimizzare l'esposizione agli allergeni (Tab. 74.3). Tutti i bambini affetti da asma dovrebbero ridurre al minimo l'esposizione a fumo di tabacco e di legna, e a persone con infezioni virali in corso. Vi è indicazione al vaccino anti-influenzale nei pazienti asmatici. I farmaci per l'asma possono essere distinti in farmaci per il controllo a lungo termine e farmaci ad azione rapida.

Farmaci per il controllo a lungo termine

Corticosteroidi inalatori

I corticosteroidi inalatori sono i più efficaci farmaci antinfiammatori per il trattamento dell'asma cronico persistente e sono la terapia raccomandata per il controllo dei sintomi a lungo termine. Un intervento tempestivo con corticosteroidi inalatori riduce la morbilità, ma non modifica la storia naturale dell'asma. L'uso regolare porta a una riduzione dell'iperreattività bronchiale, della necessità di ricorrere all'utilizzo di terapia con broncodilatatori di soccorso, di episodi di ospedalizzazione e del rischio di morte per asma. I corticosteroidi inalatori sono disponibili in forma di aerosol, polveri secche da inalare e soluzioni da nebulizzare.

I rischi potenziali dei corticosteroidi inalatori sono bilanciati in modo favorevole dai loro benefici. Una riduzione della velocità di crescita può verificarsi in caso di asma poco controllato o per l'utilizzo di corticosteroidi inalatori. Dosi medio-basse di corticosteroidi inalatori possono ridurre la velocità di crescita, sebbene questi effetti siano minimi (circa 1 cm nel primo anno di trattamento), in genere non sono progressivi e possono essere reversibili. La soppressione del potenziale di crescita dovrebbe essere monitorata con misurazioni dell'altezza regolari e programmate. I corticosteroidi inalatori nei bambini non hanno effetti collaterali clinicamente significativi sulla funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, sul metabolismo glucidico, su cataratta sottocapsulare o glaucoma quando usati a dosi medio-basse. Il risciacquo del cavo orale dopo l'inalazione e l'utilizzo degli appositi distanziatori aiutano a ridurre gli effetti avversi locali, tra i quali disfonia e candidiasi, e diminuiscono l'assorbimento sistemico a livello del tratto gastrointestinale. I corticosteroidi inalatori andrebbero titolati al dosaggio più basso possibile necessario a mantenere il controllo dell'asma nei bambini. Per i bambini con asma grave, un'alta dose di corticosteroidi inalatori può essere necessaria per ridurre al minimo la dose del corticosteroide per via orale, ma dovrebbero essere considerate altre terapie aggiuntive (si veda la Sezione seguente).

Antileucotrieni

I leucotrieni, sintetizzati attraverso il metabolismo dell'acido arachidonico, sono potenti mediatori dell'infiammazione e della broncoostruzione della muscolatura liscia. Gli antileucotrieni sono farmaci per l'asma a somministrazione orale quotidiana che inibiscono questi effetti biologici sulle

TABELLA 74.3 Fattori che concorrono alla gravità dell'asma

PRINCIPALI AGENTI SCATENANTI IN AMBIENTE CHIUSO PER L'ASMA	SUGGERIMENTI PER RIDURRE L'ESPOSIZIONE
Infezioni virali delle vie aeree superiori (VRS, virus influenzali)	Limitare l'esposizione alle infezioni virali (asili con pochi bambini) Vaccinazione annuale per l'influenza nei bambini con asma persistente
Fumo di tabacco, fumo di legna	Evitare di fumare vicino al bambino o in casa Aiutare i genitori e i caregiver a smettere di fumare Eliminare forni a legna e camini
Acari della polvere	PROVEDIMENTI ESSENZIALI Utilizzare fodere antiacaro per cuscini e materassi Lavare la biancheria da letto in acqua calda ogni settimana PROVEDIMENTI AUSPICABILI Evitare di dormire o stendersi su materassi o divani imbottiti Minimizzare il numero di peluche nella camera del bambino Ridurre l'umidità in casa a <50% Se possibile, rimuovere i tappeti dalla camera da letto e dalle aree di gioco; se impossibile, passare l'aspirapolvere frequentemente
Forfora animale	Allontanare l'animale da casa o tenerlo all'esterno Se ciò non è possibile, tenere l'animale fuori dalla camera da letto Utilizzare un filtro sui condotti d'aerazione nella camera del bambino Lavare l'animale settimanalmente (l'evidenza dell'utilità di questo provvedimento non è stata stabilita in maniera definitiva)
Allergeni provenienti da scarafaggi	Non lasciare alimenti o rifiuti esposti Impiegare trappole con acido boric Sigillare fessure e tane
Muffa in casa	Evitare i vaporizzatori Ridurre l'umidità in casa a <50% Utilizzare detergenti antimuffa Utilizzare deumidificatori Riparare perdite dai rubinetti o dalle tubature

VRS, virus respiratorio sinciziale.
(Da American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Pediatric asthma: promoting best practice*. Milwaukee, Wisconsin, 1999, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, p. 50.)

vie aeree. Esistono due classi di antileucotrieni: gli antagonisti dei recettori dei cistenil leucotrieni (zafirlukast e montelukast) e gli inibitori della sintesi dei leucotrieni (zileuton). Gli antagonisti dei recettori dei leucotrieni possiedono caratteristiche che li rendono più interessanti rispetto allo zileuton. Lo zafirlukast è approvato nei bambini con più di 5 anni di età e dev'essere somministrato 2 volte al giorno. Il montelukast si somministra una volta al giorno, alla sera, alla dose di 4 mg in forma di granulato o compresse masticabili (bambini dai 6 mesi a 5 anni di età), compresse masticabili da 5 mg (bambini dai 6 ai 14 anni) e compresse da 10 mg (dai 15 anni di età). Studi condotti in età pediatrica dimostrano l'utilità degli antileucotrieni nei casi di asma lieve e l'attenuazione della broncoostrizione indotta da attività fisica. Questi farmaci potrebbero essere utili nel ridurre il ricorso agli steroidi nei pazienti affetti dalle forme di asma di più difficile controllo.

β_2 -agonisti a lunga azione

I β_2 -agonisti a lunga azione, formoterolo e salmeterolo, vengono somministrati 2 volte al giorno e rilasciano la muscolatura liscia bronchiale per 12 ore, ma non hanno alcun effetto antinfiammatorio significativo. Aggiungere un broncodilatatore a lunga azione alla terapia con corticosteroidi inalatori è di maggiore beneficio rispetto al raddoppio della dose del corticosteroide inalatorio. L'utilizzo del formoterolo è approvato in bambini di età superiore ai 5 anni come terapia di mantenimento dell'asma e come prevenzione dell'asma da esercizio fisico. Il formoterolo ha un rapido inizio d'azione simile al salbutamolo (15 minuti). Il salmeterolo è approvato nei bambini a partire dai 4 anni di età e inizia ad agire entro 30 minuti. Poiché con gli inalatori combinati si somministrano due farmaci contemporaneamente, l'aderenza alla terapia è di solito migliore.

Teofillina

La teofillina era ampiamente usata in passato, ma, poiché le attuali linee guida mirano al controllo della flogosi delle vie aeree, il suo utilizzo è diminuito. Essa ha un'efficacia da lieve a moderata come broncodilatatore ed è considerata un'alternativa da aggiungere in combinazione al trattamento con corticosteroidi inalatori a dosi medio-basse. Avendo comunque una stretta finestra terapeutica, necessita di monitoraggio dei livelli sierici.

Farmaci biologici

L'omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato anti-IgE che blocca il legame tra le IgE libere e i recettori ad alta affinità dei basofili e dei mastociti. È indicato per l'asma allergico moderato e grave in bambini al di sopra dei 6 anni di età. L'omalizumab è somministrato tramite iniezioni sottocutanee ogni 2-4 settimane, in base al peso corporeo e al livello plasmatico delle IgE determinato prima del trattamento.

Il mepolizumab è una terapia aggiuntiva di mantenimento per l'asma severo a fenotipo eosinofilo in pazienti al di sopra dei 12 anni di età. È un anticorpo monoclonale anti-interleuchina 5 che viene somministrato per via sottocutanea ogni 4 settimane. Questo farmaco riduce la produzione e la sopravvivenza degli eosinofili, i quali rappresentano le cellule infiammatorie maggiormente coinvolte nella patogenesi dell'asma.

Farmaci ad azione rapida

β_2 -agonisti a breve azione

I β_2 -agonisti a breve azione, come il salbutamolo e il levalbuterolo (non in commercio in Italia; *N.d.C.*) sono efficaci broncodilatatori che esercitano il loro effetto rilasciando la muscolatura liscia bronchiale entro 5-10 minuti dalla somministrazione. Hanno una durata d'azione di 4-6 ore. In genere il β_2 -agonista a breve azione è prescritto per gli episodi acuti e come profilassi prima dell'esposizione ad allergeni o prima dell'esercizio fisico. La via inalatoria è quella preferita, poiché gli effetti avversi – tremori, tachicardia prolungata e irritabilità – sono minori. L'**abuso** di β_2 -agonisti indica un controllo inadeguato e può giustificare un cambiamento nella terapia di fondo. La definizione di "abuso" dipende dalla gravità dell'asma del bambino; l'uso di più di un inalatore predosato pressurizzato al mese o al giorno indica uno scarso controllo.

Agenti anticolinergici

L'ipratropio bromuro è un broncodilatatore anticolinergico a breve durata di azione che allevia la broncoostrizione, diminuisce l'ipersecrezione di muco e neutralizza l'irritabilità dei recettori della tosse legando l'acetilcolina ai recettori muscarinici che si trovano a livello della muscolatura liscia bronchiale. Sembra avere un effetto aggiuntivo quando viene usato con il β_2 -agonista nelle esacerbazioni asmatiche acute.

L'impiego dei farmaci anticolinergici a lunga durata di azione (tiotropio) è approvato nel trattamento dell'asma persistente moderato e severo in bambini con età al di sopra dei 12 anni. Il tiotropio inibisce i recettori muscarinici espressi sulla muscolatura liscia bronchiale, inducendo broncodilatazione.

Corticosteroidi orali

Brevi cicli di corticosteroidi orali (3-10 giorni) vengono somministrati a bambini con esacerbazioni acute. Il dosaggio consigliato è 1-2 mg/kg/die di prednisone per 5 giorni. I corticosteroidi orali sono disponibili in diverse formulazioni, liquidi o in compresse. L'uso prolungato di corticosteroidi per via orale può causare effetti avversi sistemici, quali soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, tratti cushingoidi, aumento di peso, ipertensione, diabete, cataratta, glaucoma, immunodeficienza, osteoporosi e arresto della crescita. La dose dovrebbe essere scalata il prima possibile alla dose minima efficace e dovrebbe essere somministrata preferibilmente a giorni alterni.

La somministrazione di due dosi di desametasone per il trattamento delle esacerbazioni asmatiche viene generalmente usata in Pronto Soccorso per il trattamento dell'asma intermittente e persistente (lieve e moderato). Questo tipo di corticosteroide orale può aumentare l'aderenza alla terapia, ridurre i giorni di assenza scolastici e il tasso di riammissione in Pronto Soccorso. I risultati sono ancora contraddittori e l'utilizzo ambulatoriale ancora non ben valutato.

Approccio terapeutico

La terapia si basa sul concetto che l'infiammazione cronica è una componente fondamentale dell'asma e che i processi sottostanti l'asma possono variare di intensità nel tempo, richiedendo di

conseguenza una modifica del trattamento. La classificazione del grado di severità dell'asma è importante per programmare la terapia in pazienti che non assumono ancora alcun farmaco. La valutazione del controllo dell'asma è invece importante per il monitoraggio e l'adeguamento della terapia. Viene utilizzato un approccio a gradi per il controllo nei lattanti, nei bambini tra 1 e 4 anni, in quelli tra 5 e 11 anni (Fig. 74.1) e nei ragazzi di età >12 anni e negli adulti (Fig. 74.2). Il tipo di farmaco, il dosaggio e lo schema di somministrazione vengono determinati in base al grado di severità dell'asma o al suo controllo. La terapia deve essere **incrementata**, se necessario, e **ridotta** quando possibile. Un broncodilatatore a breve durata d'azione dovrebbe essere disponibile per tutti i bambini affetti da asma. Un bambino con asma intermittente presenta sintomi meno di 2 volte alla settimana. Per determinare se un bambino è affetto da asma persistente, può essere utile la **regola del due**: sintomi che si manifestano ≥ 2 volte in una settimana, oppure durante la notte provocando il risveglio in ≥ 2 occasioni al mese implicano la necessità di un farmaco antinfiammatorio quotidiano.

I corticosteroidi inalatori costituiscono la terapia di scelta iniziale per il controllo a lungo termine nei bambini di ogni età (Fig. 74.3). Nei lattanti e nei bambini da 1 a 4 anni, la terapia quotidiana di controllo a lungo termine è raccomandata per quelli che hanno avuto ≥ 4 episodi di respiro sibilante nell'anno precedente di durata superiore a un giorno e con disturbo del sonno e in quelli con indice predittivo per asma positivo. Per i bambini di età >5 anni affetti da asma moderato-persistente, una terapia combinata con broncodilatatori a lunga durata d'azione e una dose medio-bassa di corticosteroide inalatorio migliora la funzionalità polmonare e riduce l'uso di farmaci di soccorso. Per i bambini con asma grave persistente, la terapia di scelta è costituita da una dose elevata di corticosteroide inalatorio associata a un broncodilatatore a lunga durata d'azione. Le linee guida raccomandano inoltre che il trattamento venga rivalutato entro 4-6 settimane dall'inizio della terapia. Una volta che l'asma del paziente è sotto controllo, le visite di follow-up dovrebbero essere fissate in maniera continuativa ogni 1-6 mesi. L'asma dovrebbe essere ben controllato per almeno 3 mesi prima di scalare la terapia.

COMPLICANZE

La maggior parte delle esacerbazioni asmatiche può essere gestita con successo a domicilio. Lo **stato asmatico** è un'esacerbazione acuta dell'asma che non risponde adeguatamente alla terapia e può richiedere l'ospedalizzazione. Le esacerbazioni possono svilupparsi in diversi giorni o comparire improvvisamente e possono variare in gravità dalle forme lievi a quelle rischiose per la vita. Una difficoltà respiratoria importante, la dispnea, il respiro sibilante, la tosse e la diminuzione del **picco di flusso espiratorio** (PEFR, *Peak Expiratory Flow Rate*) sono i segni di un mancato controllo dell'asma. Durante un episodio severo, è utile il saturimetro per monitorare l'ossigenazione. Nello stato asmatico, può essere necessaria la determinazione delle concentrazioni dei gas nel sangue arterioso per la valutazione della ventilazione. Quando il grado di ostruzione delle vie aeree peggiora e diminuisce la compliance toracica, si osserva un aumento di anidride carbonica in circolo. In corso di tachipnea, valori *normali* di P_{CO_2} (35-45 mmHg) indicano un imminente arresto respiratorio.

Il trattamento di prima linea dell'asma prevede la supplementazione di ossigeno, se necessario, e la somministrazione ripetitiva o continuativa di broncodilatatori a breve durata d'azione. La somministrazione precoce di corticosteroidi orali o per via endovenosa è importante nel trattamento dell'infiammazione sottostante (Fig. 74.4). La somministrazione di farmaci anticolinergici (ipratropio) insieme ai broncodilatatori riduce il tasso di ospedalizzazione e la permanenza in Pronto Soccorso. Il magnesio solfato per via endovenosa viene somministrato in Pronto Soccorso se vi è un peggioramento dei sintomi nonostante il trattamento con β_2 -agonisti, ipratropio e corticosteroidi sistemici. La dose consigliata è di 25-75 mg/kg (massimo 2,0 g) somministrata per via endovenosa in 20 minuti. L'adrenalina (per via intramuscolare) o la terbutalina (per via sottocutanea) vengono utilizzate raramente, eccetto nei casi in cui l'asma grave è associato ad anafilassi o non è responsivo alla somministrazione continua di broncodilatatori ad azione breve.

PROGNOSI

In alcuni bambini, i sintomi di respiro sibilante associati a infezioni delle vie respiratorie si risolvono in età prescolare, mentre altri bambini hanno sintomi asmatici che persistono più a lungo. Gli indicatori prognostici per bambini di età inferiore a 3 anni di vita che sono a rischio di sviluppare asma persistente vengono valutati con l'Indice Predittivo di Asma Modificato per bambini (Tab. 74.4). Il fattore predittivo più importante per il passaggio da respiro sibilante ad asma persistente è lo stato atopico (Tab. 74.5).

PREVENZIONE

L'educazione svolge un ruolo importante nell'aiutare i pazienti e le loro famiglie ad aderire alle terapie prescritte ed è necessario avviarla al momento della diagnosi. Un'educazione efficiente comprende l'insegnamento delle condizioni di base dell'asma, la spiegazione del ruolo dei farmaci, l'insegnamento delle misure da adottare per il controllo ambientale e il miglioramento della capacità del paziente nell'uso dei dispositivi inalatori predosati e del monitoraggio del picco di flusso. Le famiglie dovrebbero avere un piano di gestione dell'asma (Fig. 74.5) per il trattamento quotidiano e per le esacerbazioni.

Il **monitoraggio del picco di flusso** è uno strumento di autovalutazione utile per i bambini di età >5 anni che abbiano una *scarsa percezione* dell'ostruzione bronchiale, un asma da moderato a grave o una storia di esacerbazioni severe. Il monitoraggio del picco di flusso può essere anche utile nei bambini che non hanno ancora imparato a riconoscere i sintomi dell'asma. Deve essere sottolineato come la valutazione del picco di flusso espiratorio non sia uno strumento di scelta per la diagnosi ma per il monitoraggio dell'asma. Il miglior valore di picco di flusso espiratorio di un bambino (PEFR) è il più alto ottenuto in un periodo di 2 settimane quando l'asma è sotto controllo.

Le percentuali basate sul migliore PEFR ottenuto dovrebbero essere trascritte in un piano d'azione scritto per l'asma, con lo scopo di avere un dato oggettivo dell'ostruzione delle vie aeree in grado di guidare la gestione domiciliare dell'asma. Esistono comunque limitazioni nei PEFR: essi sono sforzo e

		Incrementare la dose, se necessario (prima controllare la tecnica di inalazione, l'aderenza, il controllo ambientale e la comorbilità) Accertare il controllo dell'asma Ridurre la dose, se possibile (asma ben controllato da almeno 3 mesi)					
		Fase 1	Fase 2	Fase 3	Fase 4	Fase 5	Fase 6
		Note					
Bambini di 0-4 anni di età	Asma intermittente	Asma persistente: terapia giornaliera Consultare uno specialista nella patologia asmatica se è richiesta la fase 3 o una fase più alta. Da considerare un consulto specialistico alla fase 2.					
	Raccomandata	SABA al bisogno	ICS a basso dosaggio	ICS a medio dosaggio	ICS a medio dosaggio + LABA o montelukast	ICS ad alto dosaggio + LABA o montelukast	ICS ad alto dosaggio + LABA o montelukast + Corticosteroidi orali ICS
	Alternativa		Sodio cromoglicato o montelukast				
	Farmaci a sollievo rapido	• SABA al bisogno per i sintomi. L'intensità del trattamento dipende dalla gravità dei sintomi. • Con sintomi di infezioni respiratorie virali: SABA ogni 4-6 ore fino a 24 ore (per tempi più lunghi su consiglio medico). Da considerare brevi cicli di corticosteroidi orali sistemici, se l'esacerbazione è grave o il paziente ha una storia di esacerbazioni gravi precedenti. Attenzione: un uso frequente di SABA può indicare il bisogno di avanzare a un livello di trattamento superiore. Si veda il testo per le raccomandazioni sull'inizio di una terapia giornaliera di controllo a lungo termine.					
		In ciascuna fase: educazione del paziente e controllo ambientale					
		<ul style="list-style-type: none"> • L'approccio a fasi successive ha lo scopo di assistere, non di sostituire, le decisioni cliniche necessarie per soddisfare i bisogni del singolo paziente. • Se viene utilizzato un trattamento alternativo e la risposta clinica è inadeguata, bisogna interrompere il trattamento e impiegare quello raccomandato prima di salire nella scala terapeutica. • Se non è possibile osservare degli evidenti benefici entro 4-6 settimane e l'aderenza e l'abilità del paziente o della famiglia nella terapia sono buone, considerare un cambiamento della terapia o un'altra diagnosi. • Gli studi nei bambini di 0-4 anni sono limitati. La fase 2 delle terapie raccomandate si basa su un livello di evidenza di tipo A. Tutte le altre raccomandazioni si basano sulle opinioni di esperti o su estrapolazioni da studi condotti su bambini più grandi. • I clinici che somministrano immunoterapia dovrebbero essere adeguatamente preparati per identificare e trattare un'eventuale anafilassi. 					
Bambini di 5-11 anni di età	Asma intermittente	Asma persistente: terapia giornaliera Consultare uno specialista nella patologia asmatica se è richiesta la fase 4 o una fase più alta. Da considerare un consulto specialistico alla fase 3.					
	Raccomandata	SABA al bisogno	ICS a basso dosaggio	ICS a basso dosaggio + LABA, LTRA, o teofilina	ICS a medio dosaggio + LABA	ICS ad alto dosaggio + LABA	ICS ad alto dosaggio + LABA + corticosteroidi orali
	Alternativa		Sodio cromoglicato, nedocromil o teofilina	ICS a medio dosaggio	ICS a medio dosaggio + LTRA o teofilina	ICS ad alto dosaggio + LTRA o teofilina	ICS ad alto dosaggio + LTRA o teofilina + corticosteroidi orali
	Farmaci a sollievo rapido	• SABA al bisogno. L'intensità del trattamento dipende dalla gravità dei sintomi: fino a 3 trattamenti a intervalli di 20 minuti se necessario. Possono essere necessari brevi cicli di corticosteroidi orali sistemici. Attenzione: un uso crescente di SABA o un uso >2 giorni alla settimana per il controllo dei sintomi (non per la prevenzione di broncospasmo da esercizio fisico) in genere indica uno scarso controllo e il bisogno di avanzare a un livello di trattamento superiore.					
		In ciascuna fase: educazione del paziente, controllo ambientale e gestione delle comorbilità Fasi 2-4 Considerare l'immunoterapia sottocutanea per i pazienti affetti da asma allergico persistente.					
		<ul style="list-style-type: none"> • L'approccio a fasi successive ha lo scopo di assistere, non di sostituire, le decisioni cliniche necessarie per soddisfare i bisogni del singolo paziente. • Se viene utilizzato un trattamento alternativo e la risposta clinica è inadeguata, bisogna interrompere il trattamento e impiegare quello raccomandato prima di salire nella scala terapeutica. • La teofilina è un'alternativa meno valida, dato che richiede di monitorare i livelli di concentrazione sierica. • I farmaci delle fasi 1 e 2 sono basati su un livello di evidenza di tipo A. L'ICS e l'ICS più terapia addizionale della fase 3 sono basati su un livello di evidenza di tipo B per l'efficacia di ciascun trattamento e l'estrapolazione da studi comparativi condotti su bambini più grandi o su adulti, studi comparativi non sono disponibili per questo gruppo d'età; le fasi 4-6 si basano sulle opinioni di esperti o su estrapolazioni da studi condotti su bambini più grandi e adulti. • L'immunoterapia per le fasi 2-4 è basata su un livello di evidenza di tipo B per gli acari della polvere, le forfore animali e i pollini; l'evidenza è debole o incompleta per le muffe e gli scarafaggi. L'evidenza è più forte per l'immunoterapia con singoli allergeni. Il ruolo dell'allergia nell'asma è più importante nei bambini rispetto agli adulti. • I clinici che somministrano immunoterapia dovrebbero essere adeguatamente preparati per identificare e trattare un'eventuale anafilassi. 					
		Legenda: l'ordine alfabetico è impiegato quando viene elencato più di un tipo di opzione terapeutica tra le terapie raccomandate o quelle alternative. ICS, (Inhaled CorticoSteroid) corticosteroidi inalatori; LABA, (Long-Acting inhaled Beta ₂ -Agonist) β ₂ -agonisti inalati a lunga azione; LTRA, (Leukotriene Receptor Antagonist) antagonisti dei recettori dei leucotrieni, corticosteroidi orali, corticosteroidi orali sistemici; SABA, (inhaled Short-Acting Beta ₂ -Agonist) β ₂ -agonisti inalati a breve azione.					

FIGURA 74.1 Approccio in fasi a lungo termine per la gestione dell'asma nei bambini di 0-4 anni d'età e di 5-11 anni d'età. (Da National Heart Lung Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of Asthma. Summary Report 2007, Nih Publication No. 08-5846, Bethesda, Md, 2007, U.S. Department of Health and Human Services, p 42, <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthsumm.pdf>.)

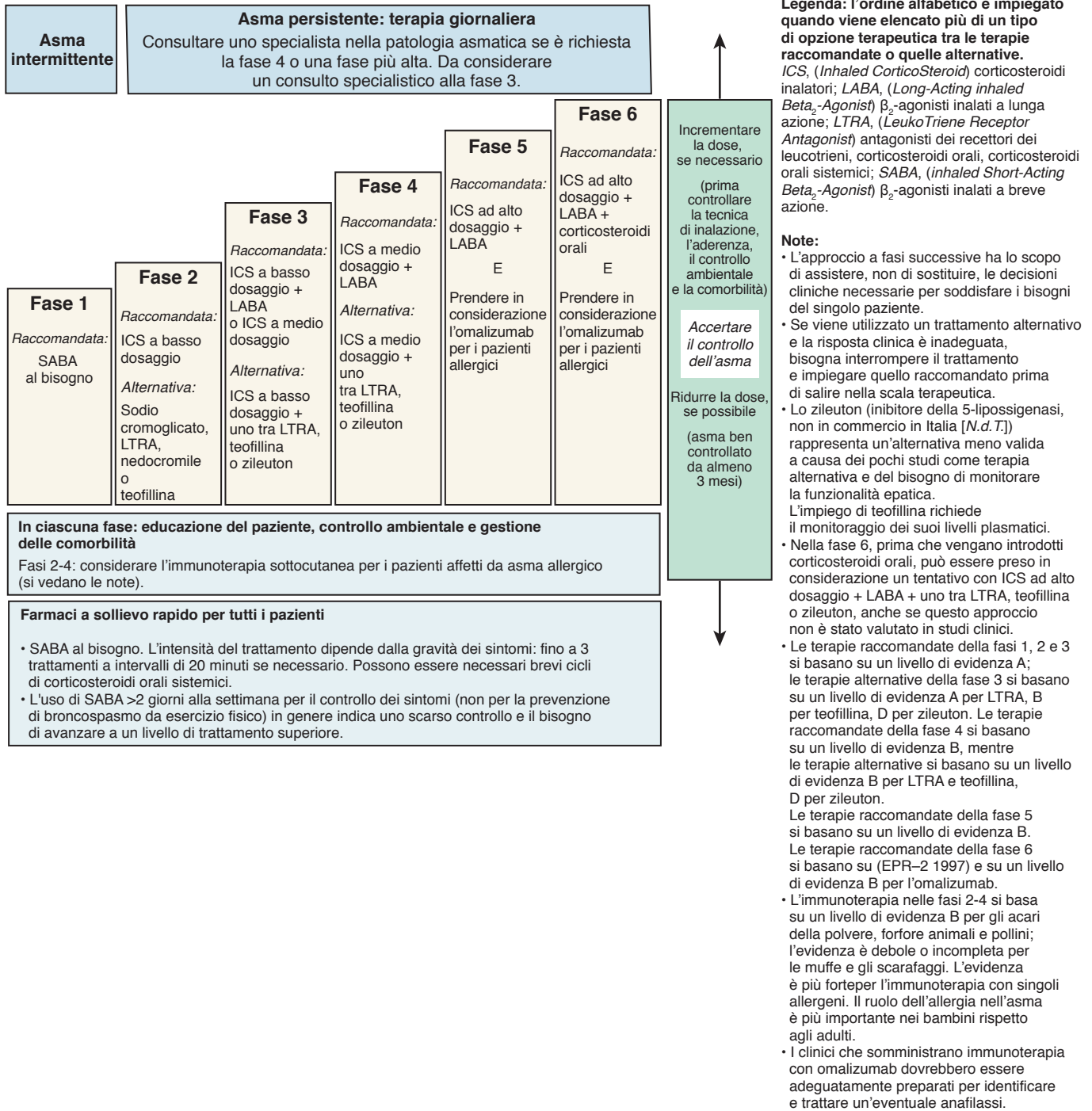


FIGURA 74.2 Approccio in fasi per la gestione dell'asma negli adolescenti di 12 anni o più e negli adulti. (Da National Heart Lung Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Summary report 2007, NIH Publication no. 08-5846, Bethesda, MD, 2007, U.S. Department of Health and Human Services, p 45, <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthsumm.pdf>.)

Farmaco	Dose giornaliera bassa			Dose giornaliera intermedia			Dose giornaliera alta		
	Bambini da 0-4 anni	Bambini da 5-11 anni	Bambini ≥12 anni e adulti	Bambini da 0-4 anni	Bambini da 5-11 anni	Bambini ≥12 anni e adulti	Bambini da 0-4 anni	Bambini da 5-11 anni	Bambini ≥12 anni e adulti
Beclometasone HFA 40 o 80 µg/puff	ND	80-160 µg	80-240 µg	ND	>160-320 µg	>240-480 µg	ND	>320 µg	>480 µg
Budesonide DPI 90, 180, o 200 µg/ inalazione	ND	180-400 µg	180-600 µg	ND	>400-800 µg	>600-1200 µg	ND	>800 µg	>1,200 µg
Budesonide inalato Sospensione da inalazione per nebulizzazione	0,25-0,5 mg	0,5 mg	ND	>0,5-1,0 mg	1,0 mg	ND	>1,0 mg	2,0 mg	NA
Flunisolide 250 µg/puff	ND	500-750 µg	500-1000 µg	ND	1000-1250 µg	>1000-2000 µg	ND	>1,250 µg	>2,000 µg
Flunisolide HFA 80 µg/puff	ND	160 µg	320 µg	ND	320 µg	>320-640 µg	ND	≥640 µg	>640 µg
Fluticasone HFA/MDI : 44, 110, o 220 µg/puff DPI : 50, 100, o 250 µg/inalazione	176 µg	88-176 µg	88-264 µg	>176-352 µg	>176-352 µg	>264-440 µg	>352 µg	>352 µg	>440 µg
	ND	100-200 µg	100-300 µg	ND	>200-400 µg	>300-500 µg	ND	>400 µg	>500 µg
Mometasone DPI 200 µg/inalazione	ND	ND	200 µg	ND	ND	400 µg	ND	NA	>400 µg
Triamcinolone acetonide 75 µg/puff	ND	300-600 µg	300-750 µg	ND	>600-900 µg	>750-1500 µg	ND	>900 µg	>1,500 µg

Legenda: *DPI (Dry Power Inhaler)*, inalatori di polveri secche; *HFA, (HydroFluoroAlkane)* idrofluoroalcani; *MDI, (Metered-Dose Inhaler)* inalatori predosati; *ND*, non disponibile (oppure non approvato, dati non disponibili, oppure sicurezza ed efficacia non stabilite per questa fascia d'età)

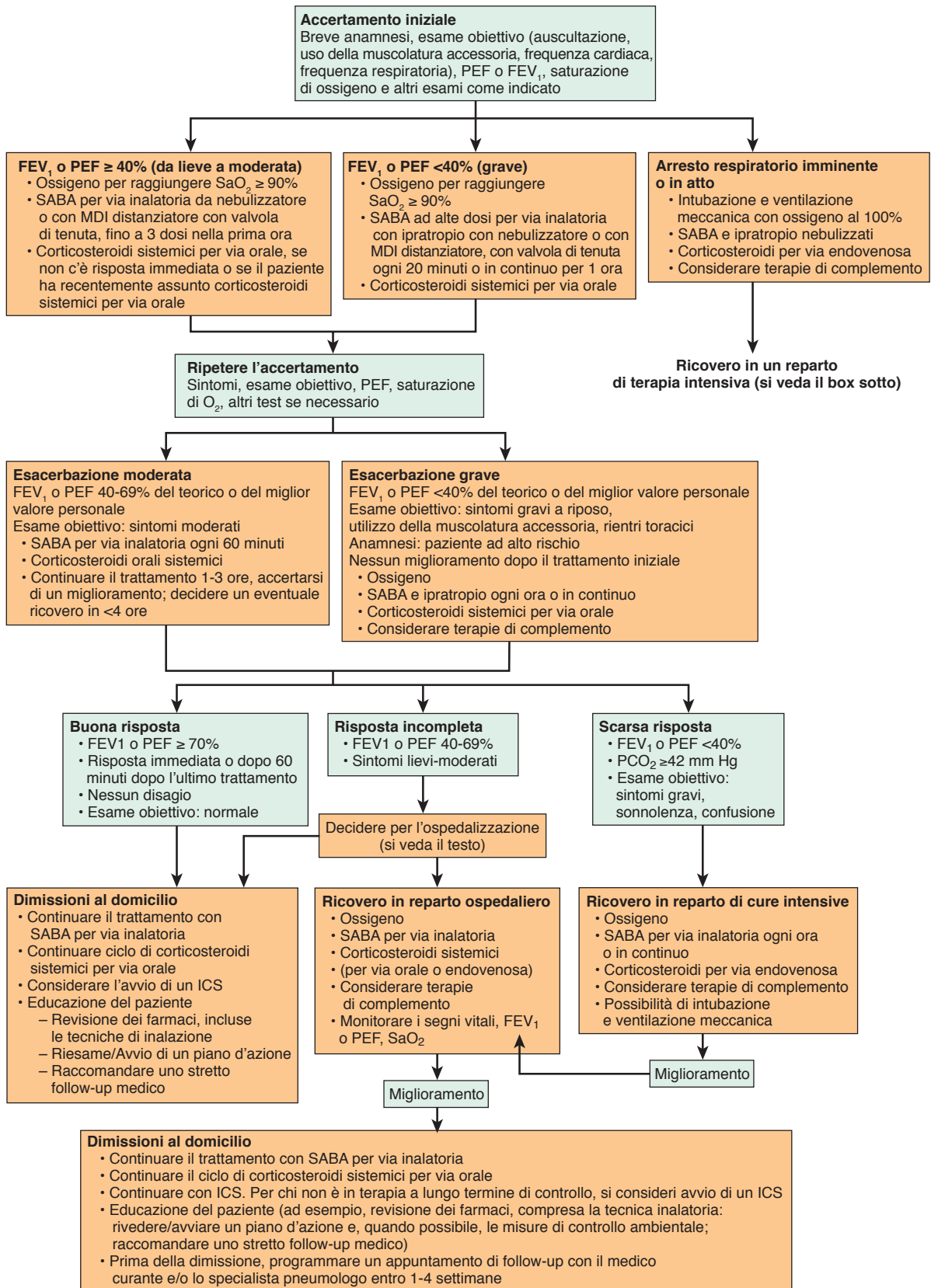
Problematiche terapeutiche:

- Il più importante fattore determinante per un dosaggio appropriato dei farmaci è il giudizio del clinico sulla risposta del paziente alla terapia. Il medico deve monitorare la risposta del paziente alla terapia sulla base di diversi parametri clinici e regolare il dosaggio in base a questi. Una volta raggiunto il controllo dell'asma, il dosaggio dovrebbe essere titolato con cautela fino alla dose minima richiesta per mantenere il controllo della sintomatologia.
- Le preparazioni non sono interscambiabili sulla base del dosaggio in µg o in puff. Questa figura rappresenta una stima dei dosaggi quotidiani comparabili. Si veda *EPR-3 Full Report 2007* per un'analisi completa.
- Alcune dosi, specialmente nell'ambito delle dosi alte, possono essere fuori etichetta. Il budesonide in sospensione da nebulizzare è l'unico corticosteroide inalatorio (ICS) approvato dalla FDA per bambini sotto i 4 anni d'età.
- Per bambini al di sotto dei 4 anni: la sicurezza e l'efficacia degli ICS in bambini al di sotto di 1 anno di vita non sono state stabilite. I bambini al di sotto dei 4 anni in genere richiedono la somministrazione di ICS (budesonide e fluticasone HFA) tramite maschera facciale che deve aderire strettamente a naso e bocca, evitando la nebulizzazione negli occhi. Lavare il volto dopo ogni trattamento per prevenire gli effetti collaterali locali causati dai corticosteroidi. La dose di budesonide può essere somministrata 1-3 volte al giorno. La sospensione di budesonide è compatibile con le soluzioni nebulizzate di albuterolo, ipratropio e levalbuterolo (quest'ultimo non in commercio in Italia [*N.d.C.*]) nello stesso nebulizzatore. L'utilizzo di nebulizzatori a getto come quelli a ultrasuoni, non è efficace per le sospensioni. Per il fluticasone HFA, il dosaggio dovrebbe essere diviso in due somministrazioni giornaliere; la dose più bassa per bambini con meno di 4 anni è maggiore di quella per bambini di 5-11 anni d'età, a causa della minor dose erogata con maschera facciale e dei dati sull'efficacia nei bambini piccoli.

Potenziati effetti collaterali dei cortisonici inalatori:

- Tosse, disfonia, candidiasi orale.
- Il distanziatore o il MDI distanziatore con valvola di tenuta non azionato dal respiro e il lavaggio del cavo orale e sputo dopo l'inalazione riducono gli effetti collaterali locali.
- Una parte di ICS, inclusi fluticasone, budesonide e mometasone, è metabolizzata nel tratto gastrointestinale e nel fegato attraverso gli isoenzimi CYP 3A4. Potenti inibitori della CYP 3A4, come il ritonavir e il ketoconazolo, hanno la potenzialità di aumentare le concentrazioni sistemiche di questi ICS, incrementandone la biodisponibilità orale e diminuendone la clearance sistemica. Sono stati riportati casi di sindrome di Cushing clinicamente rilevante e insufficienza surrenalica secondaria.
- Ad alte dosi possono verificarsi effetti sistemici, anche se gli studi non sono conclusivi e il significato clinico di questi effetti non è stato stabilito (ad esempio, soppressione surrenalica, osteoporosi, assottigliamento della cute ed ecchimosi). In dosi da basse a medie, è stata osservata nei bambini una soppressione della velocità di crescita, ma questo effetto può essere transitorio e il suo significato clinico non è stato stabilito.

FIGURA 74.3 Dosaggi giornalieri comparativi stimati per i corticosteroidi per via inalatoria. (Adattata da *National Heart Lung Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Summary Report 2007, NIH Publication No. 08-5846, Bethesda, Md, 2007, U.S. Department of Health and Human Services, p 49, <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthsumm.pdf>*.)



FEV₁ (Forced Expiratory Volume in 1 second), volume espiratorio forzato al primo secondo; ICS (Inhaled Corticosteroid), corticosteroide per via inalatoria; MDI (Metered-Dose Inhaler), spray predosato; PCO₂, pressione parziale di anidride carbonica; PEF (Peak Expiratory Flow), picco di flusso espiratorio; SABA, β₂-agonista a breve azione; SaO₂, saturazione di ossigeno

FIGURA 74.4 Gestione delle esacerbazioni asmatiche: pronto soccorso e cure ospedaliere. (Da National Heart Lung Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Summary Report 2007, NIH Publication No. 08-5846, Bethesda, Md, 2007, U.S. Department of Health and Human Services, p 55, <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthsumm.pdf>.)

TABELLA 74.4		Indice predittivo di asma nei bambini, modificato
Almeno quattro episodi di respiro sibilante più		
1 criterio maggiore	o 2 criteri minori	
Familiarità per asma	Rinite allergica	
Eczema	Respiro sibilante non associato a episodi infettivi	
Sensibilizzazione ad aeroallergeni	Eosinofilia > 4%	
	Sensibilizzazione agli allergeni alimentari	

(Da Liu AH, Martinez FD. Natural history of allergic diseases and asthma. In: Leung DYM, Szefer SJ, Bonilla FA, et al., Eds. *Pediatric Allergy: Principles and Practice*. 3rd Ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. Fig. 2.4.)

tecnica-dipendenti, i misuratori del picco di flusso possono perdere accuratezza con il tempo e un intervallo di misurazione appropriato (basso rispetto ad alto) dovrebbe essere fornito.

Inoltre, la letteratura scientifica non ha mostrato dati significativi sulla validità del monitoraggio del PEFr nella gestione domiciliare dell'asma. Allo stesso modo il piano d'azione scritto per l'asma non si è mostrato significativamente utile nella gestione domiciliare dell'asma. Comunque l'utilizzo simultaneo di entrambi gli indicatori sembra avere un impatto significativo sul monitoraggio e sulla gestione dell'asma. Forse il fattore più significativo nel fornire un impatto positivo sull'asma è semplicemente poter disporre di un piano per gestire i cambiamenti nella sintomatologia dell'asma.

I bambini con asma dovrebbero essere controllati non solo quando presentano sintomi, ma anche durante i periodi di benessere. Le visite di controllo regolari permettono ai medici di verificare l'aderenza alla terapia e l'adozione delle misure di controllo per valutare se siano necessarie variazioni del dosaggio dei farmaci.

TABELLA 74.5		Fattori di rischio per l'asma persistente
Allergia	Dermatite atopica	
	Rinite allergica	
	Livelli di IgE totali sieriche elevati (primo anno di vita)	
	Eosinofilia del sangue periferico >4% (2-3 anni di vita)	
Sesso	Sensibilizzazione allergica a inalanti e alimenti	
	Maschile	
	<ul style="list-style-type: none"> • Respiro sibilante transitorio • Asma persistente associato ad allergia 	
	Femminile	
Familiarità per asma	<ul style="list-style-type: none"> • Asma associato a obesità e pubertà precoce • Triade di Samter dell'asma (età adulta) 	
	Infezioni delle vie aeree inferiori	
	Virus respiratorio sinciziale, parainfluenza	
	Bronchiolite grave (ad esempio, con ospedalizzazione)	
Esposizione ambientale al fumo di tabacco (anche prenatale)	Polmonite	

(Da Liu A, Martinez FD, Taussig LM: Natural history of allergic diseases and asthma. In Leung DYM, Szefer SJ, Bonilla FA, et al., eds. *Pediatric Allergy: Principles and Practice*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:10.)

Piano d'azione per l'asma

Per: _____ Medico: _____ Data: _____
 Numero di telefono del medico _____ Numero di telefono dell'ospedale/Pronto Soccorso _____

Il paziente sta bene

- Nessuna tosse, né difficoltà respiratoria, né costrizione toracica, né fiato corto durante il giorno o la notte
- Capacità di eseguire le attività abituali

E, se si utilizza il misuratore del picco di flusso, il picco di flusso è: più di _____ (80% o più del miglior picco di flusso personale)
 Il mio miglior picco di flusso è: _____

Assumere i seguenti farmaci di controllo a lungo termine ogni giorno (incluso un antinfiammatorio)

Farmaco _____ Dose _____ Quando _____

Identificare, evitare e controllare ciò che peggiora l'asma, come (elencare): _____

Prima dell'esercizio fisico, se prescritto, prendere: _____ 2 o 4 puff _____ 5-60 minuti prima dell'attività fisica

L'asma sta peggiorando

- Tosse, difficoltà respiratoria, costrizione toracica o fiato corto o
- Risvegli notturni dovuti all'asma o
- Capacità di eseguire alcune attività abituali, ma non tutte

-O- Picco di flusso: da _____ a _____ (50-79% del miglior picco di flusso personale)

Aggiungere: farmaco a sollievo rapido e continuare a prendere i farmaci della ZONA VERDE.

- 2 o 4 puff, ogni 20 minuti fino a 1 ora (β_2 -agonista ad azione breve)
- Nebulizzazione, una volta sola

Se possibile, tenersi lontano da ciò che ha provocato il peggioramento dell'asma.

Se i sintomi (e il picco di flusso, se impiegato) tornano nella ZONA VERDE dopo 1 ora dal trattamento sopraindicato:

-O-

Continuare il monitoraggio per assicurarsi di stare nella zona verde.
 Se i sintomi (e il picco di flusso, se impiegato) non tornano nella ZONA VERDE dopo 1 ora dal trattamento sopraindicato

Assumere: _____ (β_2 -agonista ad azione breve) 2 o 4 puff o Nebulizzazione

Aggiungere: _____ mg al giorno. Per _____ (3-10) giorni (corticosteroide orale)

Chiamare il dottore _____ prima entro _____ ore dopo aver assunto il corticosteroide orale (telefono)

Allarme medico!

- Fiato molto corto o
- I farmaci a sollievo rapido non sono stati d'aiuto o
- Non riesce a eseguire le attività quotidiane o
- I sintomi sono gli stessi o peggiorano dopo 24 ore nella zona gialla

-O-

Picco di flusso: meno di _____ (50% del migliore picco di flusso personale)

Assumere questo farmaco:

_____ (β_2 -agonista ad azione breve) 4 o 6 puff o Nebulizzazione

_____ mg (corticosteroide orale)

Telefonare al medico IMMEDIATAMENTE.

- Si è ancora nella zona rossa dopo 15 minuti E
- Il medico non è stato ancora raggiunto

SEGGNI DI PERICOLO

- Fatica a camminare e parlare a causa del fiato corto
- Labbra e unghie blu

Assumere 4 o 6 puff del farmaco a sollievo rapido E
 Recarsi all'ospedale o chiamare un'ambulanza _____ ORA! (telefono)

FIGURA 74.5 Linee guida per l'autogestione dell'asma. (Da National Heart Lung Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program: Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Summary Report 2007. NIH Publication No. 05-5251. Bethesda, Md, 2007, U.S. Department of Health and Human Services, P 119. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>.)

CAPITOLO 75

Rinite allergica

EZIOLOGIA

Con il termine **rinite** vengono definite patologie caratterizzate da infiammazione dell'epitelio nasale e sono caratterizzate da starnuti, prurito, rinorrea e congestione. Ci sono numerose e diverse cause di rinite nei bambini, ma circa la metà dei casi di rinite è causata da allergie.

La **rinite allergica**, conosciuta anche come **febbre da fieno**, è causata da una risposta allergica IgE-mediata di tipo I. Durante la fase precoce della reazione allergica, i mastociti degranulano e rilasciano i mediatori chimici preformati, quali istamina e triptasi e mediatori di nuova produzione, quali leucotrieni, prostaglandine e fattore attivante le piastrine. Dopo una fase di riposo in cui vengono reclutate altre cellule, si verifica una fase tardiva dopo circa 4-8 ore. Eosinofili, basofili, cellule T CD4+, monociti e neutrofilii rilasciano i loro mediatori chimici, che conducono allo sviluppo di un'infiammazione nasale cronica.

La rinite allergica può essere stagionale, perenne o episodica, a seconda del particolare allergene o dell'esposizione allo stesso. Alcuni bambini presentano sintomi perenni con esacerbazioni stagionali. La **rinite allergica stagionale** è causata da pollini trasportati dall'aria secondo pattern stagionali. Di norma gli alberi impollinano in primavera, le graminacee dalla primavera inoltrata all'estate e l'erba in estate e in autunno. Il polline, di dimensioni microscopiche, può viaggiare per centinaia di chilometri trasportato dall'aria e può essere facilmente inalato a livello del tratto respiratorio. La **rinite allergica perenne** è causata principalmente da allergeni presenti negli ambienti chiusi, come acari della polvere domestica, forfora animale, muffa e scarafaggi. La **rinite episodica** si manifesta per esposizione intermittente agli allergeni, come quando si visita la casa di un amico dove vive un animale domestico.

EPIDEMIOLOGIA

La rinite cronica è una delle più comuni patologie in età pediatrica. Nel complesso, la rinite allergica si osserva nel 10-25% della popolazione, con bambini e adolescenti più frequentemente colpiti rispetto agli adulti. La prevalenza della rinite allergica diagnosticata dal medico si attesta intorno al 40%.

MANIFESTAZIONI CLINICHE



Algoritmi decisionali
Disponibili su @ Studenti33

Rhinorrhea
Red Eye
Cough
Hoarseness

Le caratteristiche della rinite allergica sono ben codificate: rinorrea acquosa, congestione nasale, starnuti a salve e prurito di occhi, naso, orecchie e palato. Il gocciolamento retro-nasale può avere come conseguenza frequenti tentativi di

schiarirsi la gola, tosse notturna e raucedine. È importante riuscire a correlare insorgenza, durata e gravità dei sintomi con esposizioni stagionali o perenni, cambiamenti nell'ambiente domestico o scolastico ed esposizione a irritanti aspecifici, come il fumo di tabacco.

L'esame obiettivo include l'ispezione nasale e la valutazione di occhi, orecchie, gola, torace e pelle. I segni clinici possono essere impercettibili. I segni tipici includono turbinati nasali rosa pallido o grigio-bluastri, edematosi e pieni di muco con secrezioni chiare e acquose. Prurito nasale frequente e l'abitudine allo sfregamento del naso con il palmo della mano (**saluto allergico**) possono condurre alla formazione di una piega trasversale sul naso. I bambini possono produrre suoni schioccanti sfregando il palato molle con la lingua. L'esame dell'orofaringe può rivelare iperplasia linfoide della porzione posteriore dell'orofaringe, muco visibile o entrambi. Si possono osservare anomalie dentarie in bambini con respirazione orale cronica. Gli **occhi alonati allergici** e l'area edematosa infraorbitale causati dalla congestione venosa si osservano frequentemente nei bambini allergici, così come edema palpebrale o iniezione congiuntivale. Sono spesso presenti anche membrane timpaniche retratte per la disfunzione della tromba di Eustachio o per l'otite sierosa media. Possono infine associarsi altre malattie atopiche, come asma o eczema, che aiutano a condurre il clinico alla diagnosi corretta.

INDAGINI DI LABORATORIO E DI IMAGING

I test diagnostici per le allergie possono essere eseguiti *in vivo* attraverso test cutanei o *in vitro* attraverso test sierologici (ELISA) verso allergeni ambientali (si veda la Tab. 73.4). I test cutanei (skin prick test) forniscono risultati immediati e accurati. I test positivi hanno una forte correlazione con i test di provocazione nasale e bronchiale con l'allergene. I test sierologici *in vitro* sono utili per i pazienti con dermatite diffusa, dermatografismo, ridotta tolleranza ai test cutanei o per chi sta assumendo farmaci che interferiscono con i test cutanei. Gli svantaggi dei test sierologici sono principalmente il costo elevato, l'impossibilità di ottenere un risultato immediato e la ridotta sensibilità, se comparati con i test cutanei. I test dovrebbero includere gli allergeni rilevanti nell'ambiente domestico e nella flora regionale. Non è raccomandato uno screening su larga scala con test sierologici senza tener conto dei sintomi. Il dosaggio delle IgE totali o degli eosinofili plasmatici in genere non è utile. La presenza di eosinofili nello striscio nasale suggerisce una diagnosi di allergia, ma gli eosinofili possono essere ritrovati anche in pazienti con una **rinite non allergica con eosinofilia**. L'eosinofilia allo striscio nasale è però frequentemente predittiva di una buona risposta clinica agli spray nasali steroidei, ma non viene comunemente eseguita nella pratica clinica.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La rinite può essere distinta in allergica e non allergica (Tab. 75.1). Con rinite non allergica si definisce un gruppo di patologie nasali nelle quali non c'è evidenza di un'etiologia su base allergica. Può essere ulteriormente suddivisa in base all'etiologia in non anatomica e anatomica. La più comune forma di rinite non allergica nei bambini è la rinite infettiva, che può essere acuta o cronica. La rinite infettiva acuta (il **raffreddore comune**) è causato da alcuni virus, inclusi rinovirus

TABELLA 75.1 Classificazione dell'eziologia della rinite in età pediatrica

NON ALLERGICA		
ALLERGICA	Non anatomica	Anatomica
Stagionale	Rinite non allergica, non infettiva (vasomotoria)	Ipertrofia adenoidea
Perenne	Rinosinusite infettiva	Rinorrea del liquido cerebrospinale
Episodica	Rinite non allergica con eosinofilia	Atresia coanale
	Rinite iatrogena	Anomalie congenite
		Corpo estraneo
		Polipi nasali
		Deviazione settale
		Tumori
		Ipertrofia dei turbinati

e coronavirus, e di solito si risolve entro 7-10 giorni (si veda il Cap. 98). Un bambino in media ha 3-6 raffreddori comuni all'anno e i più colpiti sono i bambini più piccoli e quelli che frequentano l'asilo. L'infezione è indicata dalla presenza di mal di gola, febbre, inappetenza e un'anamnesi positiva per recente esposizione a soggetti affetti da raffreddore. La **rinosinusite** infettiva cronica, o sinusite, dovrebbe essere sospettata quando c'è secrezione nasale mucopurulenta con sintomi che persistono oltre i 10 giorni (si veda il Cap. 100). I segni classici di sinusite acuta nei bambini più grandi includono sensibilità facciale, odontalgia, cefalea e febbre. I segni classici non sono abitualmente riscontrabili nei bambini più piccoli, i quali si possono presentare con scolo retronasale, tosse, necessità di schiarirsi la gola, alitosi e rinorrea. Le secrezioni nasali nelle riniti infettive possono variare da purulente a minime o del tutto assenti. La coesistenza di patologie dell'orecchio medio, come otite media o disfunzione della tromba di Eustachio, può essere un ulteriore segno dell'infezione.

La **rinite non allergica, non infettiva** (nota in passato come rinite vasomotoria) può manifestarsi come rinorrea e starnuti in bambini con abbondante scolo nasale chiaro. L'esposizione a irritanti, come fumo di sigaretta e polvere, o forti esalazioni e odori, come profumi e cloro nelle piscine, può scatenare questi sintomi nasali. La rinite non allergica con sindrome eosinofila si associa a scolo nasale chiaro ed eosinofili a livello dello striscio nasale e si riscontra raramente nei bambini. L'aria fredda (**naso dello sciatore**), l'assunzione di cibo caldo/piccante (**rinite gustatoria**) e l'esposizione a luce intensa (**rinite da riflesso**) sono esempi di rinite non allergica, non infettiva. Il trattamento con ipratropio topico prima dell'esposizione può essere utile.

La **rinite iatrogena**, che è causata principalmente dall'abuso di decongestionanti topici nasali come ossimetazolina o la fenilefrina, si manifesta con un rebound della congestione nasale. Questa condizione non è comune nei bambini piccoli. Gli adolescenti o i giovani adulti possono diventare dipendenti da questi farmaci da banco. Il trattamento richiede l'interruzione dello spray decongestionante, steroidi topici e frequentemente un breve ciclo di steroidi per via orale.

Il più comune problema anatomico descritto nei bambini più piccoli è l'ostruzione secondaria all'ipertrofia adenoidea, che può essere sospettata da sintomi quali respirazione orale, roncopatia, rinolalia, disturbi notturni della respirazione e

rinite persistente con o senza otite media cronica. Le infezioni della nasofaringe possono essere secondarie al tessuto adenoideo ipertrofico e sovrainfetto.

L'**atresia delle coane** è la più comune anomalia congenita del naso e consiste in un setto osseo o membranoso tra il naso e la faringe, monolaterale o bilaterale. L'atresia bilaterale delle coane si presenta clinicamente nei neonati come una cianosi ciclica, perché i neonati sono respiratori nasali obbligati. L'ostruzione delle vie aeree e la cianosi sono attenuate quando la bocca è aperta durante il pianto e ricompaiono quando il neonato calmandosi ritenta di respirare con il naso. Alcuni neonati presentano difficoltà respiratoria solo durante il pasto. Circa la metà dei neonati con atresia delle coane presenta altre anomalie congenite nell'ambito dell'**associazione CHARGE** (*Coloboma, congenital Heart disease, choanal Atresia, Retardation, Genitourinary defects, Ear anomalies*; coloboma, cardiopatie congenite, atresia delle coane, ritardo mentale, malformazioni dell'apparato genitourinario, malformazioni dell'orecchio). L'atresia monolaterale delle coane può non venire diagnosticata nei primi anni di vita e si presenta con sintomi di ostruzione e scolo nasale monolaterale.

I **polipi nasali** di solito appaiono come lesioni bilaterali lucide e grigie, che originano dagli osti dei seni paranasali e possono essere associati ad anosmia, ostruzione nasale e scolo nasale chiaro o purulento. I polipi nasali sono rari nei bambini al di sotto dei 10 anni di età e, se presenti, giustificano la valutazione di un processo patologico sottostante, come fibrosi cistica o discinesia ciliare primaria. La malattia respiratoria esacerbata dall'acido acetilsalicilico consiste in asma, ipersensibilità allo stesso farmaco e poliposi nasale con sinusite cronica o ricorrente.

I **corpi estranei** sono riscontrati più comunemente nei bambini piccoli che nascondono cibo, piccoli giochi, pietre o altri oggetti nel naso. Il sospetto dovrebbe essere suscitato da un'anamnesi di scolo nasale purulento unilaterale o cattivo odore. Il corpo estraneo può essere visualizzato attraverso un'esplorazione della cavità nasale anteriore.

TRATTAMENTO

La gestione della rinite allergica è basata sulla gravità della malattia, sull'impatto della malattia sul paziente e sulla capacità del paziente di seguire le raccomandazioni. Le moda-

lità di trattamento prevedono la rimozione dell'allergene, la terapia farmacologica e l'immunoterapia. Quando possibile, si dovrebbero mettere in pratica ecologia ambientale e tutte le misure per ridurre l'esposizione all'allergene, in modo analogo alle misure preventive per l'asma (si veda la Tab. 74.3).

Farmacoterapia

I **corticosteroidi intranasali** sono la terapia farmacologica più efficace per il trattamento della rinite allergica e non allergica e includono beclometasone, budesonide, ciclesonide, flunisolide, fluticasone, mometasone e triamcinolone. Questi agenti topici agiscono riducendo l'infiammazione, l'edema e la produzione di muco. Sono efficaci contro i sintomi di congestione nasale, rinorrea, prurito e starnuti, ma sono meno risolutivi per i sintomi oculari. La somministrazione quotidiana è necessaria per avere il massimo dell'efficacia. I corticosteroidi nasali spray sono stati utilizzati senza rischi in terapie a lungo termine. Non sono stati segnalati effetti collaterali sulla funzione surrenalica o a livello delle mucose nasali, se somministrati in modo appropriato. Gli effetti avversi più comuni includono irritazione locale, bruciore e starnuti, che possono manifestarsi sino al 10% dei pazienti. Può presentarsi epistassi, in caso di tecnica impropria (spruzzare il setto nasale). Sono stati segnalati rari casi di perforazione del setto nasale.

Gli **antistaminici** sono i farmaci più frequentemente impiegati per trattare la rinite allergica. Sono utili nel trattamento della rinorrea, degli starnuti, del prurito nasale e del prurito oculare, ma sono meno efficaci nel trattamento della congestione nasale. Gli **antistaminici di prima generazione**, come difenidramina e idrossizina, attraversano facilmente la barriera ematoencefalica, causando sedazione come effetto collaterale più comunemente riferito. L'uso degli antistaminici di prima generazione nei bambini ha un effetto negativo sulle funzioni cognitive e sul rendimento scolastico. Nei bambini molto piccoli, è stato rilevato un effetto paradossale di stimolazione del sistema nervoso centrale, che esita in irritabilità e agitazione. Gli altri effetti collaterali degli antistaminici di prima generazione includono effetti anticolinergici, come offuscamento della vista, ritenzione urinaria, secchezza delle fauci, tachicardia e stitichezza. Gli **antistaminici di seconda generazione**, come cetirizina, desloratadina, fexofenadina, levocetirizina e loratadina, attraversano meno facilmente la barriera ematoencefalica, causando minore sedazione. La cetirizina, fexofenadina, levocetirizina e loratadina sono farmaci da banco. L'azelastina e l'olopatadina, antistaminici in formulazione di spray nasale topico, sono approvati per bambini di età superiore, rispettivamente, ai 5 e ai 6 anni.

I **decongestionanti**, assunti per via orale o a livello nasale, possono essere impiegati per alleviare la congestione nasale. I farmaci per via orale, come la pseudoefedrina e la fenilefrina, sono disponibili sia singolarmente sia in combinazione con gli antistaminici. Gli effetti avversi dei decongestionanti orali includono insonnia, agitazione, irritabilità, tachicardia, tremori e palpitazioni. I decongestionanti orali non sono raccomandati nei bambini di età inferiore ai 4 anni. Per i bambini più grandi che praticano sport, l'uso dei decongestionanti orali dev'essere limitato. I decongestionanti spray nasali topici sono efficaci per l'immediato sollievo dell'ostruzione nasale, ma non dovrebbero essere usati per più di 3 giorni consecutivi per prevenire la rinite iatrogena.

L'ipratropio bromuro topico, uno spray nasale anticolinergico, è usato prevalentemente per la rinite non allergica e la rinite associata alle infezioni virali delle alte vie aeree. Gli anti-leucotrienici sono stati studiati nel trattamento della rinite allergica. Il montelukast è approvato per l'uso nella rinite allergica stagionale.

Immunoterapia

Se le misure di controllo ambientale e l'intervento farmacologico sono solo parzialmente efficaci o causano effetti collaterali non sopportabili, può essere consigliata l'immunoterapia. Il meccanismo d'azione dell'immunoterapia con allergeni è complesso e include un aumento della produzione di anticorpi bloccanti di tipo IgG, una riduzione della produzione di IgE specifiche e l'alterazione dell'espressione delle citochine prodotte in risposta all'esposizione con l'allergene. L'immunoterapia è efficace per la desensibilizzazione a pollini, acari della polvere e forfora di gatto e cane. L'uso nei bambini piccoli può essere limitato dalla necessità di frequenti iniezioni. L'immunoterapia dev'essere somministrata in un ambulatorio medico e devono poi trascorrere 30 minuti di osservazione dopo l'iniezione dell'allergene. Può manifestarsi anafilassi e il medico deve avere esperienza nel trattamento di queste gravi reazioni allergiche avverse.

COMPLICANZE

Circa il 60% di bambini con rinite allergica ha sintomi di iperreattività delle vie aeree (si veda il Cap. 74). La flogosi allergica cronica determina tosse cronica da gocciolamento retronasale; disfunzione della tuba di Eustachio e otite media; sinusite e ipertrofia adenoidea e tonsillare, che possono condurre ad apnee ostruttive notturne. I bambini con rinite allergica possono presentare disturbi del sonno, limitazioni dell'attività, irritabilità e disturbi cognitivo-comportamentali che influenzano negativamente il loro rendimento scolastico e la loro sensazione di benessere.

PROGNOSI E PREVENZIONE

La rinite allergica stagionale è una condizione comune ed emergente che può non migliorare con la crescita. I pazienti diventano più esperti nell'automedicazione. La rinite allergica perenne migliora con il controllo ambientale per gli allergeni in ambienti chiusi.

Si raccomanda di rimuovere o di evitare l'allergene responsabile. L'unica misura efficace per ridurre gli allergeni provenienti dagli animali domestici è l'allontanamento dell'animale dall'abitazione. È possibile evitare i pollini e le muffe esterne stando in ambienti chiusi bonificati. Usare l'aria condizionata e mantenere finestre e porte chiuse riduce l'esposizione ai pollini. L'utilizzo di filtri ad alta efficienza riduce l'esposizione agli allergeni (ad esempio, forfore animali). Sigillare e coprire materassi e cuscini con fodere di rivestimento a prova di allergene è la migliore strategia per ridurre gli allergeni degli acari. Le lenzuola e le coperte dovrebbero essere lavate in acqua calda (>54 °C) ogni settimana.

CAPITOLO 76

Dermatite atopica

EZIOLOGIA

La dermatite atopica è un'affezione infiammatoria cutanea recidivante, cronica e pruriginosa. La patogenesi è multifattoriale e coinvolge una complessa interazione di fattori, tra cui la predisposizione genetica, le anomalie immunologiche, le alterazioni delle funzioni della barriera cutanea, le interazioni ambientali e le cause di tipo infettivo. Molti geni che codificano per proteine strutturali dell'epidermide (filaggrina) e per gli elementi del sistema immunitario svolgono un ruolo importante nella dermatite atopica.

Nei pazienti affetti da dermatite atopica sono state descritte molte anomalie del sistema immunitario. È presente un'eccessiva risposta infiammatoria cutanea verso stimoli ambientali, tra cui gli allergeni e gli irritanti. Le cellule di Langerhans attivate nel derma esprimono IgE sulla loro superficie e stimolano le cellule T. Nelle lesioni acute, i linfociti Th2 attivati infiltrano il derma. Questi linfociti avviano e sostengono l'infiammazione tissutale locale prima attraverso la produzione di interleuchina 4 (IL-4), IL-13 e IL-5, promuovendo la produzione di IgE e la differenziazione degli eosinofili rispettivamente. Con il progredire della malattia dalla fase acuta a quella cronica, si assiste al cambiamento da una risposta cellulare Th2 a una Th1/Th0. Le lesioni croniche sono caratterizzate da un incremento di IL-12 e IL-18.

I pazienti affetti da dermatite atopica presentano una **cute iperirritabile** e molti fattori possono causare un peggioramento della malattia o una sua recidiva. Le cause scatenanti conosciute includono l'ansia e lo stress, le condizioni climatiche (temperature ed umidità estreme), irritanti, allergeni e infezioni. Circa il 30% dei lattanti e dei bambini con dermatite atopica severa ha una concomitante allergia alimentare. Più grave è la dermatite atopica e più giovane è il paziente, maggiore è la probabilità che venga identificata un'allergia alimentare come fattore contribuyente. L'allergia alle uova è la causa più comune di reazioni eczematose indotte da alimenti.

EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza della dermatite atopica è aumentata di 2-3 volte negli ultimi 30 anni. Ne sono affetti il 15-20% circa dei bambini e il 2-10% degli adulti. La dermatite atopica spesso esordisce nella prima infanzia. Il 50% circa dei bambini affetti manifesta sintomi nei primi anni di vita e nell'80% dei bambini affetti la patologia esordisce entro i 5 anni di età. Frequentemente la dermatite atopica è la prima manifestazione della marcia allergica. L'80% circa dei bambini con dermatite atopica sviluppa altre malattie allergiche, quali asma o rinite allergica. I sintomi della dermatite atopica spesso scompaiono con l'insorgere dell'allergia respiratoria.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le manifestazioni cliniche della dermatite atopica variano con l'età. Nei lattanti, la dermatite atopica coinvolge volto, cuoio capelluto, guance e superfici estensorie degli arti (Fig. 76.1). L'area del pannolino è risparmiata. Nei bambini più



FIGURA 76.1 Tipico interessamento della guancia nella dermatite atopica. (Da Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterly NB: *Textbook of Neonatal Dermatology*, Philadelphia, 2001, Saunders, p 242.)

grandi, il rash si localizza prevalentemente alle regioni antecubitali, al cavo popliteo, al capo e al collo. Negli adolescenti e negli adulti si possono osservare aree di lichenificazione a livello delle regioni flessorie (Fig. 76.2), al capo e al collo. Il prurito ha un impatto significativo sulla qualità di vita dei bambini e delle loro famiglie; esso in genere è più intenso di notte e causa interruzione del sonno. L'esame obiettivo può mostrare accentuazione dei solchi palmari e plantari, dermatografismo, pitiriasi alba, accentuazione delle pieghe a livello delle palpebre inferiori (**pieghe di Dennie-Morgan** o **linee di Dennie**) e **cheratosi pilare** (papule cheratosiche follicolari asintomatiche sulle superfici estensorie delle braccia).

INDAGINI DI LABORATORIO E DI IMAGING

La diagnosi di dermatite atopica si basa sui dati clinici piuttosto che sugli esami di laboratorio (Tab. 76.1). La biopsia cutanea ha poco valore, ma potrebbe essere usata per escludere altre patologie cutanee che mimano la dermatite atopica. I test cutanei o, in alternativa, il dosaggio sierico delle IgE specifiche possono essere d'aiuto nello stabilire il contributo di allergeni alimentari o ambientali all'espressione della malattia, se la storia è suggestiva.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Molte patologie condividono segni e sintomi con la dermatite atopica (Tab. 76.2). I lattanti che si presentano entro il primo anno di vita con mancata crescita, infezioni cutanee o sistemiche ricorrenti, desquamazione e rash eritematoso andrebbero indagati per possibili deficit immunitari. La sindrome di Wiskott-Aldrich è una sindrome X-linked recessiva caratterizzata da dermatite atopica, trombocitopenia, piastri di piccole dimensioni e infezioni ricorrenti.



FIGURA 76.2 Lo sfregamento e il grattamento delle regioni flessorie infiammate causano ispessimento (lichenificazione) della cute. (Da Habif T: *Clinical Dermatology*, 4th ed, Philadelphia, 2004, Elsevier.)

L'istiocitosi delle cellule di Langerhans è caratterizzata da lesioni emorragiche o da petecchie. La scabbia è una malattia cutanea molto pruriginosa, causata dall'acaro della scabbia umana. La presenza di un cunicolo negli spazi interdigitali, nella superficie flessoria dei polsi e dei gomiti, dell'ascella o nella regione genitale è patognomonica. Tuttavia, i cunicoli possono anche essere pochi o assenti.

TRATTAMENTO

Gli scopi della terapia sono di ridurre il numero e la gravità delle recidive e di incrementare i periodi liberi da malattia. Il trattamento della dermatite atopica prevede l'idratazione cutanea con emollienti, la terapia farmacologica per ridurre il prurito e l'identificazione e l'eliminazione delle cause scatenanti. I pazienti con dermatite atopica hanno una riduzione della funzione di barriera della cute e un incremento della perdita di acqua attraverso la pelle. Un bagno tiepido quotidiano di 15-20 minuti, seguito immediatamente dall'applicazione di emollienti privi di profumo per trattenere l'umidità, è la componente più importante della terapia. La prevenzione della xerosi cutanea è importante per il controllo del prurito e per mantenere l'integrità della barriera epiteliale. Gli emollienti dovrebbero essere unguenti o creme. Le lozioni non sono efficaci, perché contengono acqua o alcol e possono avere un effetto di essiccamento dovuto all'evaporazione. Inoltre, è raccomandato un detergente delicato non schiumogeno. Gli agenti antinfiammatori topici, inclusi i cor-

TABELLA 76.1 Caratteristiche cliniche della dermatite atopica

CARATTERISTICHE ESSENZIALI

- Prurito
- Eczema del volto e delle superfici estensorie in lattanti e bambini
- Dermatite cronica o ricorrente

CARATTERISTICHE FREQUENTEMENTE ASSOCIATE

- Anamnesi personale o familiare di dermatite
- Xerosi cutanea
- Infezioni cutanee
- Dermatite aspecifica di mani e piedi
- Livelli elevati di IgE sieriche
- Positività dei test cutanei a lettura immediata
- Precoce età d'insorgenza

ALTRE CARATTERISTICHE

- Ittiosi, accentuazione del solco palmare, cheratosi pilare
- Pityriasi alba
- Eczema dei capezzoli
- Dermografismo e risposta bianca ritardata
- Cataratta anteriore sottocapsulare
- Cheratocono
- Linee infraorbitali di Dennie-Morgan, occhi alonati
- Eritema del volto o pallore
- Accentuazione perifollicolare

(Da Noovak N, Leung DYM. Role of barrier dysfunction and immune response in atopic dermatitis. In: Leung DYM, Szeffler SJ, Bonilla FA, et al., eds. *Pediatric Allergy: Principles and Practice*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:438.)

ticosteroidi e gli immunomodulatori, costituiscono la base della terapia per le riacutizzazioni e per la prevenzione delle recidive.

I corticosteroidi topici vengono utilizzati per ridurre l'infiammazione e il prurito e sono efficaci nelle fasi acute e croniche della malattia. Gli unguenti in genere sono preferiti alle creme e alle lozioni per la loro maggiore potenza e penetrazione cutanea. I corticosteroidi sono suddivisi in base alla loro potenza in sette classi. Bisognerebbe usare il cortisonico efficace appartenente alla classe di minor potenza possibile. I corticosteroidi a elevata potenza potrebbero essere necessari per ridurre le riacensioni della dermatite, ma devono essere utilizzati per brevi periodi. A livello del volto, delle pieghe (inguine, ascella) e quando è necessaria la terapia su aree estese, andrebbero utilizzati corticosteroidi non fluorurati a bassa potenza, per ridurre il rischio di effetti avversi. Una minore efficacia dei corticosteroidi topici potrebbe essere correlata alla gravità della malattia piuttosto che alla resistenza ai glucocorticoidi. Gli effetti avversi locali (atrofia e strie) e sistemici (soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e iperglicemia) sono correlati alla potenza, al tempo di utilizzo e all'estensione dell'area interessata dalle applicazioni. Nei lattanti e nei bambini più piccoli, la possibilità di effetti avversi indotti da corticosteroidi può essere maggiore. Quando viene raggiunto il controllo delle lesioni infiammatorie, la maggior parte dei pazienti può gestire la propria patologia con emollienti e corticosteroidi topici a bassa potenza.

I farmaci immunomodulatori topici, tacrolimus e pimecrolimus, sono approvati come agenti di seconda linea per il trattamento per periodi brevi e intermittente della dermatite

TABELLA 76.2 Diagnosi differenziale per la dermatite atopica

MALATTIE CONGENITE	
	Sindrome familiare di Netherton
	Cheratosi pilare
DERMATOSI CRONICHE	
	Dermatite seborroica
	Dermatite da contatto (allergica o irritativa)
	Eczema nummulare
	Psoriasi
	Ittiosi
INFEZIONI E INFESTAZIONI	
	Scabbia
	Dermatite associata a HIV
	Dermatofitosi
TUMORI	
	Linfoma cutaneo a cellule T (micosi fungoides/sindrome di Sezary)
	Istiocitosi a cellule di Langerhan
MALATTIE AUTOIMMUNI	
	Dermatite erpetiforme
	Pemfigo foliaceo
	Malattia da trapianto verso l'ospite
	Dermatomiosite
IMMUNODEFICIENZE	
	Sindrome di Wiskott-Aldrich
	Immunodeficienza severa combinata
	Sindrome da iper-IgE
	Immunodeficienza associata a DOCK8
	IPEX
DISTURBI METABOLICI	
	Deficit di zinco
	Deficit di piridossina (vitamina B6) e niacina
	Deficit multiplo di carbosilasi
	Fenilchetonuria

K 8, Deducator of cytokines 8 HIV, Human Immunodeficiency Virus dell'immunodeficienza umana); **IPEX, Immunodeficiency Polyendocrinopathy** (Da Boguniewicz M, Leung DYM. Management of atopic dermatitis. In: Leung DYM, Szefer SJ, Bonilla FA, et al., eds. Pediatric Allergy: Principles and Practice. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:449.)

atopica in pazienti non responsivi o che non tollerano altre terapie. Il loro utilizzo è consentito in bambini di età >2 anni. Questi farmaci andrebbero utilizzati su tutto il corpo e sono particolarmente utili nei siti in cui la pelle è più delicata, quali volto, collo e ascelle, senza l'effetto avverso dell'atrofia che si manifesta con l'utilizzo di corticosteroidi topici. Questi farmaci potenzialmente aumentano il rischio di cancro e la loro sicurezza nei trattamenti per lunghi periodi non è nota. Altri effetti avversi meno importanti includono bruciore locale e necessità di protezione dai raggi solari.

COMPLICANZE

I difetti dell'immunità cellulo-mediata portano ad aumentata suscettibilità a molte infezioni cutanee batteriche, virali e fungine. Più del 90% dei pazienti con dermatite atopica presenta lesioni colonizzate da *Staphylococcus aureus* e più del 75% presenta colonizzazione della cute non affetta. La colonizzazione e l'infezione da parte di *S. aureus* sono correlate a gravità della malattia. *S. aureus* secreta esotossine che agiscono da superantigeni, stimolando le cellule T e incrementando la produzione di IgE. Le infezioni secondarie alla dermatite atopica sono frequentemente caratterizzate da impetigine, lesioni pustolose con croste ed essudato color miele. Gli antibiotici topici, quali mupirocina o retapamulina, possono essere utilizzati per il trattamento topico delle aree infette, mentre gli antibiotici orali, quali cefalexina, dicloxacillina o amoxicillina-acido clavulanico, possono essere utilizzati per lesioni multifocali o per infezioni perioculari e periorali per le quali il trattamento topico è complicato. Le colture batteriche possono essere d'aiuto in pazienti che non rispondono alla terapia antibiotica orale o che presentano infezioni dopo l'utilizzo di numerosi cicli di antibiotici. L'incidenza di *S. aureus* acquisito in comunità resistente alla meticillina è in crescita.

La sovrainfezione da herpes simplex delle regioni cutanee interessate, o **eruzione varicelliforme di Kaposi** o **eczema erpetico**, si manifesta con lesioni vescicolopustolose che compaiono a gruppi e possono diventare emorragiche. L'infezione da virus dell'herpes simplex può essere diagnosticata erroneamente come infezione batterica e andrebbe presa in considerazione quando le lesioni cutanee non rispondono alla terapia con antibiotici.

Nei soggetti affetti da dermatite atopica, la vaccinazione contro il vaiolo o il contatto con un individuo vaccinato di recente può portare all'insorgenza di **eczema vaccinatum**, una sovrainfezione localizzata della cute affetta da dermatite. L'eczema vaccinatum può progredire in vaccinia generalizzata, con lesioni vacciniche che compaiono in siti distanti da quello di inoculo.

Nei pazienti con sottostante immunodeficienza potrebbe diventare rischioso per la vita. Le infezioni diffuse da papillomavirus umano (verruche) e da mollusco contagioso sono anch'esse comuni in bambini affetti da dermatite atopica.

PROGNOSI

La dermatite atopica è un disturbo cutaneo cronico e recidivante che tende a essere più grave e importante nei bambini piccoli. I sintomi diventano progressivamente meno gravi nei due terzi dei bambini, con remissione completa nel 20% circa. L'insorgenza precoce della malattia, che è la circostanza più frequente, l'asma e la rinite allergica concomitanti, la familiarità positiva per dermatite atopica e livelli elevati di IgE sieriche potrebbero predire una sintomatologia più persistente. I pazienti e le loro famiglie dovrebbero essere istruiti in merito al fatto che una causa singola e un'unica cura per la dermatite atopica sono improbabili, ma che un buon controllo dei sintomi è possibile nella maggior parte dei pazienti.

PREVENZIONE

Un passo importante nella gestione della dermatite atopica consiste nell'identificazione e nell'evitamento degli allergeni e degli irritanti. Gli irritanti comuni includono saponi,

detergenti, profumi, prodotti chimici, fumo, umidità e temperature estreme. La lana e le fibre sintetiche possono irritare la cute; pertanto, sono da preferire indumenti composti al 100% da cotone. La sudorazione è una nota causa scatenante. Le unghie andrebbero tenute corte per ridurre le lesioni da grattamento.

Nei lattanti e nei bambini che non rispondono alle terapie abituali, l'identificazione e la rimozione di un allergene alimentare dalla dieta potrebbero portare a un miglioramento del quadro clinico. L'allergia alimentare non è una causa scatenante comune nei pazienti più grandi. L'esposizione ad altri fattori ambientali, quali gli acari della polvere, l'epitelio animale o i pollini, può contribuire allo stato di malattia.

CAPITOLO 77

Orticaria, angioedema e anafilassi

EZIOLOGIA

L'**orticaria**, caratterizzata dalla presenza di **pomfi**, è un rigonfiamento del derma ed è una delle più comuni patologie cutanee nella pratica clinica. L'**angioedema** è causato da un processo simile all'orticaria, ma la reazione si estende al di sotto il derma. L'orticaria e l'angioedema si manifestano in seguito al rilascio, da parte dei mastociti presenti nella cute, di mediatori infiammatori, quali istamina, leucotrieni, fattore attivante le piastrine, prostaglandine e citochine. Diversi stimoli possono indurre i mastociti e i basofili a rilasciare i loro mediatori chimici. I mastociti di solito degranulano quando gli antigeni interagiscono con le IgE legate ai recettori di membrana. Il rilascio di questi mediatori determina vasodilatazione, incremento della permeabilità vascolare e prurito. Come i mastociti, anche i basofili provenienti dal sistema circolatorio possono localizzarsi nei tessuti e rilasciare mediatori. I pazienti con orticaria hanno un'elevata concentrazione di istamina nella cute, che viene quindi maggiormente rilasciata.

L'**anafilassi** è mediata dalle IgE, mentre le **reazioni anafilattoidi** derivano da meccanismi non immunologici. Entrambe le reazioni sono acute, gravi e possono essere pericolose per la vita, a causa di un ampio rilascio di mediatori infiammatori. L'orticaria, l'angioedema e l'anafilassi vengono più correttamente considerati come sintomi, poiché presentano varie cause.

L'attivazione dei mastociti non è sempre mediata dalle IgE. Gli stimoli immunologici, non immunologici, fisici e chimici possono indurre la degranolazione dei mastociti e dei basofili. Le **anafilotossine**, C3a e C5a, possono determinare il rilascio di istamina in una reazione non-IgE-mediata. Le anafilotossine vengono prodotte nella malattia da siero (reazioni a trasfusioni ematiche) (si veda il Cap. 78) e in malattie infettive, neoplastiche e reumatologiche. Inoltre, la degranolazione dei mastociti può essere innescata da un effetto farmacologico diretto o da un'attivazione fisica o meccanica, come nel caso dell'orticaria dopo assunzione di farmaci oppiacei e del dermatografismo (si veda oltre).

L'orticaria e l'angioedema possono essere classificati in tre sottocategorie: acuto, cronico e fisico. Per definizione l'**orticaria acuta** e l'**angioedema** sono caratterizzati da lesioni pomfoidi ed edema diffuso, di durata inferiore a 6 settimane. Spesso un'anamnesi accurata permette di individuare la causa della reazione acuta (Tab. 77.1). Un meccanismo IgE è più facilmente riscontrato nelle forme croniche rispetto alle forme acute. Nella popolazione pediatrica, le malattie virali sono responsabili della maggioranza delle forme di orticaria acuta.

L'**orticaria cronica** e l'**angioedema** sono caratterizzati da una persistenza dei sintomi oltre le 6 settimane (Tab. 77.1). Alcune forme presentano quotidianamente eruzioni orticarioidee ed edema, mentre in altri casi le reazioni sono intermittenti o ricorrenti. L'orticaria cronica può essere idiopatica, senza fattori causali evidenti. Nel 35-40% dei casi di orticaria cronica è possibile riscontrare un processo autoimmune, caratterizzato da autoanticorpi IgG che si legano direttamente alle IgE o al recettore ad alta affinità per le IgE. L'**orticaria fisica** e l'**angioedema** sono causati da fattori scatenanti esterni noti, che possono includere la pressione, il freddo, il calore, l'esercizio fisico o l'esposizione al sole.

La forma più comune di orticaria fisica è rappresentata dal dermatografismo, che colpisce il 2-5% della popolazione. **Dermatografismo** significa *scrivere sulla cute* e può essere facilmente diagnosticato esercitando una pressione decisa sulla cute con una punta smussa, come la punta di legno di un tampone di cotone o un abbassalingua. Il dermatografismo è caratterizzato da una reazione orticarioide localizzata al sito del trauma cutaneo. Si ritiene che il trauma induca una reazione IgE-mediata che causa il rilascio di istamina dai mastociti.

L'**orticaria colinergica**, caratterizzata dalla comparsa di pomfi di diametro di 1-3 mm circondati da ampi aloni eritematosi dopo un incremento della temperatura corporea, colpisce più frequentemente i giovani adulti. Le lesioni possono svilupparsi durante esercizi fisici molto intensi, dopo un bagno caldo o uno stress emotivo. La mancanza di sintomi respiratori la distingue dall'anafilassi indotta dall'esercizio fisico.

L'**orticaria da freddo** si manifesta in seguito all'esposizione al freddo e può svilupparsi nel giro di alcuni minuti su aree direttamente esposte al freddo o nel corso del riscaldamento delle aree affette. L'ingestione di bevande fredde può determinare edema labiale. L'orticaria da freddo può essere classificata tra le malattie acquisite e familiari. Nuotando o facendo immersioni in acqua fredda possono manifestarsi gravi reazioni che possono portare

TABELLA 77.1 Etiologia dell'orticaria acuta e cronica

ORTICARIA ACUTA	ORTICARIA CRONICA
Alimenti	Fisica
Farmaci	Cronica spontanea (idiopatica)
Puntura o morso d'insetto	Associata ad autoanticorpi
Infezioni	
Allergia da contatto	
Reazioni trasfusionali	
Idiopatica	

al decesso. Questi pazienti non dovrebbero mai nuotare da soli, dovrebbero evitare di esporre totalmente il corpo al freddo e dovrebbero sempre avere a disposizione adrenalina autoiniezzabile.

L'**angioedema ereditario** (HAE, *Hereditary AngioEdema*) è una patologia autosomica dominante caratterizzata dal deficit del C1-inibitore. Il difetto genetico può essere causato da una mutazione spontanea; in circa il 25% dei casi si manifesta in assenza di storia familiare. Si stima che questa patologia interessi circa 10.000 persone negli Stati Uniti. Essa è caratterizzata da attacchi imprevedibili e ricorrenti di angioedema episodico, coinvolgente volto, estremità periferiche, genitali, addome, orofaringe e faringe. Gli episodi sono spesso scatenati da un trauma fisico. Un'importante causa di mortalità deriva dall'asfissia secondaria ad attacchi laringei. I pazienti affetti da angioedema ereditario raramente manifestano orticaria associata ad angioedema e il gonfiore non è alleviato da anti-staminici o corticosteroidi orali. La maggior parte dei pazienti (85%) è affetta dalla malattia di **tipo 1**, dovuta a una ridotta produzione dell'inibitore della C1-esterasi. Una minoranza di pazienti (15%) è affetta dalla malattia di **tipo 2**, causata dalla produzione di un inibitore della C1-esterasi con alterazioni funzionali. Un test di screening iniziale è il dosaggio dei livelli di C4, che risultano ridotti. I pazienti con livelli ridotti di C4 dovrebbero essere sottoposti alla valutazione quantitativa e funzionale dei livelli di inibitore della C1-esterasi. I livelli del C4 sono ridotti durante gli attacchi di angioedema. **HAE con C1 inibitore normale** (comunemente conosciuto come HAE tipo III) ha valori di laboratorio normali di C1 inibitore. Questi pazienti sono tipicamente di sesso femminile. Il trattamento del HAE si divide in una terapia al bisogno utilizzata negli attacchi acuti di angioedema e in una terapia profilattica (Tab. 77.2). Il trattamento profilattico con il concentrato di C1-inibitore presenta vantaggi rispetto ad altre terapie profilattiche, in termini di disponibilità, efficacia ed effetti collaterali. La bradichinina è un importante mediatore implicato nella fisiopatologia del HAE e terapie più recenti hanno come obiettivo l'inibizione di questo mediatore.

Le **reazioni anafilattiche** sono reazioni di tipo I, IgE-mediate, e possono avere diverse cause (Tab. 77.3). Il legame tra IgE e allergene determina l'attivazione del recettore ad alta affinità per le IgE presente sui mastociti e sui basofili e il rilascio di mediatori, tra cui istamina, triptasi, fattore di necrosi tumorale, fattore attivante le piastrine, leucotrieni, prostaglandine e citochine. Altri tipi cellulari coinvolti nella reazione includono monociti, macrofagi, eosinofili, neutrofilo e piastrine. Il rilascio di mediatori determina il quadro clinico dell'anafilassi.

Le **reazioni anafilattoidi** derivano da un meccanismo non immunologico. I mastociti e i basofili possono essere attivati da uno stimolo diretto e aspecifico, sebbene l'esatto meccanismo patogenetico non sia ben conosciuto. Alcuni classici esempi sono rappresentati da reazioni ad agenti come gli oppioidi e i mezzi di contrasto. Anche l'attivazione del sistema del complemento può determinare l'attivazione di mastociti e basofili. Le **anafilotossine**, C3a e C5a, sono così chiamate per la loro capacità di scatenare il rilascio di mediatori e vengono generate nelle malattie da siero. Esistono anche altre cause per le reazioni anafilattiche il cui meccanismo non è stato chiarito.

TABELLA 77.2 | Trattamento dell'angioedema idiopatico

PRINCIPIO ATTIVO E NOME	INDICAZIONI	ETÀ DI APPROVAZIONE
C1-INH concentrato	Attacchi acuti	
Berinerit		Bambini e adulti
Ruconest		≥ 12 anni di età
Inibitore della callicreina plasmatica	Attacchi acuti	
Ecallantide		≥16 anni di età
Antagonista del recettore B ₂ della bradichinina	Attacchi acuti	
Icatibant		≥18 anni di età
17α-androgeni alchilati	Profilassi a lungo termine	
Danazolo		Adulti
Stanozolo		Bambini e adulti
C1-INH concentrato	Profilassi a lungo termine	
		≥12 anni di età

(Da BL Zuraw. *Urticaria and angioedema*. In: Leung DYM, Szeffler SJ, Bonilla FA, et al., eds. *Pediatric Allergy: Principles and Practice*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:465-466.)

TABELLA 77.3 | Cause comuni di anafilassi nei bambini

IgE MEDIATE	NON IMMUNOLOGICHE
Alimenti	Esercizio fisico
Farmaci	Degranulazione diretta dei mastociti
Punture o morsi di insetti	
Lattice	
Immunoterapia allergene-specifica	
Farmaci biologici	
Test di scatenamento con allergeni	
Emoderivati	

(Modificata da FER Simons. *Anaphylaxis: assessment and management*. In: Leung DYM, Szeffler SJ, Bonilla FA, et al., eds. *Pediatric Allergy: Principles and Practice*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:526.)

EPIDEMIOLOGIA

L'orticaria e l'angioedema sono comuni condizioni patologiche cutanee che colpiscono il 15-25% dei soggetti nell'arco della vita. La maggior parte dei casi di orticaria è autolimitante, ma in alcuni pazienti le orticarie diventano croniche. Nel 50% circa dei soggetti, l'orticaria e l'angioedema si manifestano contemporaneamente. Nella restante metà dei casi, il 40% dei soggetti presenta orticaria isolata, mentre il 10% presenta solo angioedema. L'incidenza dell'anafilassi nei bambini non è conosciuta.

MANIFESTAZIONI CLINICHE



Algoritmi decisionali
Disponibili su @ Studenti33

Edema
Eosinophilia

L'**orticaria** è caratterizzata da lesioni rilevate, eritematose, con un centro chiaro e intensamente pruriginose, che sono comunemente chiamate **pomfi** (Fig. 77.1). Le lesioni sono di dimensioni variabili e possono comparire in qualunque sede corporea. L'orticaria ha una tipica insorgenza improvvisa e può risolversi entro 1-2 ore, oppure persistere anche per 24 ore. L'**angioedema** è un processo simile, coinvolgente il derma profondo o il tessuto sottocutaneo, il cui sintomo principale è rappresentato dall'edema. In generale, l'angioedema non si associa a prurito, può determinare la comparsa di dolore lieve e persiste per più di 24 ore. In casi rari, l'edema può divenire pericoloso per la vita se coinvolge anche le vie aeree superiori.

Le manifestazioni cliniche dell'**anafilassi** e delle reazioni **anafilattoidi** sono le stesse sia nei bambini sia negli adulti. I segni e i sintomi variano da lievi manifestazioni cutanee a reazioni letali. Il 90% dei soggetti presenta segni dermatologici, tra cui orticaria, angioedema, calore e arrossamento cutaneo; tuttavia, l'assenza di sintomi cutanei non esclude la diagnosi di anafilassi. Altri apparati che possono essere colpiti dalla reazione sono il tratto respiratorio (rinorrea, edema orofaringeo, edema laringeo, raucedine, stridore, respiro sibilante, dispnea e asfissia), il sistema cardiovascolare (tachicardia, ipotensione, shock, sincope e aritmie), il tratto gastrointestinale (nausea, dolore addominale, diarrea crampiforme e vomito) e, infine, il sistema neurologico (sincope, convulsioni, vertigini, senso di morte imminente). La gravità della reazione anafilattica è spesso proporzionale alla velocità con cui i sintomi si sviluppano.

INDAGINI DI LABORATORIO E DI IMAGING

Gli esami di laboratorio da effettuare in pazienti con orticaria e angioedema devono essere basati sul quadro clinico. Le forme acute di orticaria e angioedema non richiedono l'esecuzione di esami di laboratorio specifici, tranne che per documentare una causa sospetta. Nei pazienti con forme croniche, le raccomandazioni attuali sconsigliano di eseguire test laboratoristici di routine, a meno che l'anamnesi non sia suggestiva di una potenziale eziologia. Pazienti con angioedema ricorrente *senza* orticaria dovrebbero essere valutati per HAE (Tab. 77.4).

Quando si sospetta una diagnosi di anafilassi, può essere utile la valutazione quantitativa dei mediatori dei mastociti, dell'istamina e della triptasi. La valutazione del livello di triptasi è più utile rispetto alla valutazione dell'istamina, poiché quest'ultima viene rilasciata rapidamente, ha un'emivita breve ed è spesso difficile da rintracciare nel siero. I livelli di triptasi sierica raggiungono il picco dopo 1-1,5 ore dall'anafilassi. Livelli elevati possono essere utili nello stabilire la diagnosi, anche se livelli normali di triptasi non la escludono.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

La diagnosi di orticaria e angioedema è semplice, mentre è più difficile capirne l'eziologia. Altre condizioni dermatologiche possono mimare un'orticaria. L'**eritema multiforme** presenta lesioni a bersaglio, eritematose, maculari o papulari, che possono mimare l'orticaria; tuttavia, le lesioni sono fisse e persistono per diversi giorni. Altre patologie dermatologiche che entrano in diagnosi differenziale con l'orticaria sono il pemfigoide bolloso e la dermatite erpetiforme, che sono alquanto pruriginose e, negli stadi iniziali della malattia, possono presentare lesioni molto simili a quelle dell'orticaria. La mastocitosi è caratterizzata da un'infiltrazione di mastociti in diversi organi, compresa la cute. Alcuni pazienti presentano lesioni cutanee di aspetto simile a quelle dell'orticaria, piuttosto che

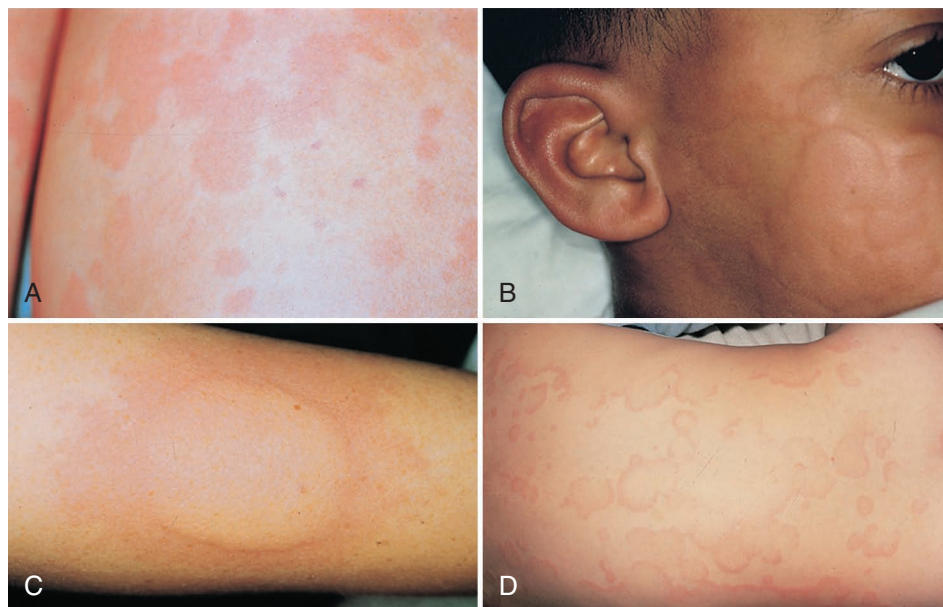


FIGURA 77.1 Esempi di orticaria. (Da Zitelli BJ, Davis HW, editors: *Pediatric Physical Diagnosis Electronic Atlas*, Philadelphia, 2004, Mosby.)

TABELLA 77.4 Valutazione del complemento in pazienti affetti da angioedema ricorrente

ANALISI	ANGIOEDEMA IDIOPATICO	ANGIOEDEMA EREDITARIO DI TIPO I	ANGIOEDEMA EREDITARIO DI TIPO II	ANGIOEDEMA EREDITARIO CON C1 INIBITORE NORMALE	DEFICIT ACQUISITO DELL'INIBITORE DELLA C1-ESTERASI	VASCULITI
C4	Normale	Basso	Basso	Normale	Basso	Basso o normale
Livello dell'inibitore della C1-esterasi	Normale	Basso	Normale	Normale	Basso	Normale
Funzione dell'inibitore della C1-esterasi	Normale	Basso	Basso	Normale	Basso	Normale
C1q	Normale	Normale	Normale	Normale	Basso	Basso o normale

(Da Zuraw BL. *Urticaria and angioedema*. In: Leung DYM, Szeffler SJ, Bonilla FA, et al., eds. *Pediatric Allergy: Principles and Practice*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2016:463.)

al quadro classico di orticaria pigmentosa. Quest'ultima si manifesta con macule iperpigmentate, rosso-brunastre, che possono confluire. Quando le lesioni vengono strofinate, assumono un aspetto orticarioide e questo viene chiamato **segno di Darier**. Un raro disturbo che dovrebbe essere preso in considerazione nella diagnosi differenziale dell'orticaria è la **sindrome di Muckle-Wells**. Si tratta di una malattia autosomica dominante caratterizzata da orticaria episodica che insorge durante l'infanzia, con sordità neurosensoriale, amiloidosi, artralgie e anomalie scheletriche. Un'altra sindrome rara è la **sindrome di Schnitzler**, caratterizzata da orticaria cronica, macroglobulinemia, dolori ossei, anemia, febbre, astenia e perdita di peso. La **vasculite orticarioide** è una vasculite dei piccoli vasi che presenta, dal punto di vista istologico, una risposta leucocitoclastica. La caratteristica principale che la distingue è che le lesioni permangono per più di 24 ore, possono essere di consistenza molle e lasciano una pigmentazione cutanea. La biopsia cutanea è necessaria per una diagnosi definitiva.

La diagnosi di anafilassi in genere deriva dalla comparsa acuta e spesso drammatica di un quadro caratterizzato da un coinvolgimento multisistemico, con interessamento della cute, del tratto respiratorio e del sistema cardiovascolare. Un collasso cardiocircolatorio improvviso in assenza di sintomi cutanei è suggestivo di collasso vasovagale, convulsione, aspirazione, embolia polmonare o infarto miocardico. La presenza di edema laringeo, soprattutto se associato a dolore addominale, è indicativa di angioedema ereditario. In numerosi pazienti con anafilassi si pensa inizialmente a uno shock settico (si veda il Cap. 36).

TRATTAMENTO

L'eliminazione dei fattori scatenanti è importante nella gestione dell'orticaria acuta e dell'angioedema. Molti casi si risolvono spontaneamente. Comunque, l'uso di terapie farmacologiche ha lo scopo di alleviare i sintomi e include l'utilizzo di antistaminici antirecettore H₁. Se l'orticaria acuta e l'angioedema non rispondono a questa terapia, può essere considerato un breve ciclo di corticosteroidi orali.

La terapia farmacologica dell'orticaria cronica prevede anch'essa l'utilizzo di farmaci antistaminici anti-H₁. Gli antistaminici di seconda generazione, come la cetirizina, la desloratadina, la fexofenadina, la levocetirizina e la loratadina,

sono i più utilizzati a causa dei minori effetti collaterali. Se gli antistaminici anti-H₁ di seconda generazione da soli non sono sufficienti a controllare la sintomatologia, il passo successivo prevede l'aggiunta alla sera di un antistaminico anti-H₁ con effetto sedativo, oppure di un antistaminico anti-H₂, come la cimetidina o la ranitidina. Sebbene i risultati sull'efficacia dei farmaci antileucotrieni in monoterapia o in aggiunta siano controversi, un tentativo con questi farmaci può essere considerato. L'omalizumab, un anticorpo monoclonale anti-IgE, è stato approvato per il trattamento dell'orticaria cronica e ne è comprovata l'efficacia. Altri agenti immunomodulanti come la ciclosporina, l'idrossiclorochina, il metotrexato, la ciclofosfamide e le immunoglobuline per via endovenosa possono essere utilizzati. Comunque, i dati che supportano l'utilizzo di queste terapie sono limitati e richiedono un monitoraggio degli esami di laboratorio a causa dei potenziali effetti collaterali. I corticosteroidi sono efficaci nel trattamento dell'orticaria cronica, sebbene, a causa degli effetti collaterali conseguenti all'uso prolungato, si impone l'utilizzo della dose più bassa per il minor tempo possibile.

L'anafilassi rappresenta un'emergenza medica. Il riconoscimento in tempi rapidi e il trattamento immediato sono cruciali (Fig. 77.2). La somministrazione immediata di adrenalina per via intramuscolare è alla base della terapia e dovrebbe essere praticata nello stesso momento in cui vengono intraprese le manovre di rianimazione cardiopolmonare. Se il bambino non si trova in ambiente ospedaliero, bisogna chiamare immediatamente un servizio di emergenza (118). Devono essere somministrati ossigenoterapia e fluidi per via endovenosa, mettendo il bambino disteso in Trendelenburg. Bisogna garantire la pervietà di una via aerea e per questo può essere necessaria un'intubazione o una tracheotomia. Le terapie farmacologiche aggiuntive come corticosteroidi, antistaminici, antagonisti H₂ e broncodilatatori possono essere somministrate per migliorare la sintomatologia. Fino al 30% della popolazione affetta da anafilassi presenta un andamento **bifasico** o **protratto**. Un soggetto affetto da **anafilassi bifasica** ha reazioni sia precoci sia tardive. La reazione bifasica consiste nella ricomparsa della sintomatologia anafilattica, dopo una fase di iniziale remissione dei sintomi, a distanza di 8-72 ore dall'inizio della sintomatologia. Un paziente affetto da **anafilassi protratta**, sebbene sia rara, ha sintomi e segni che persistono per ore o anche per giorni nonostante il trattamento.

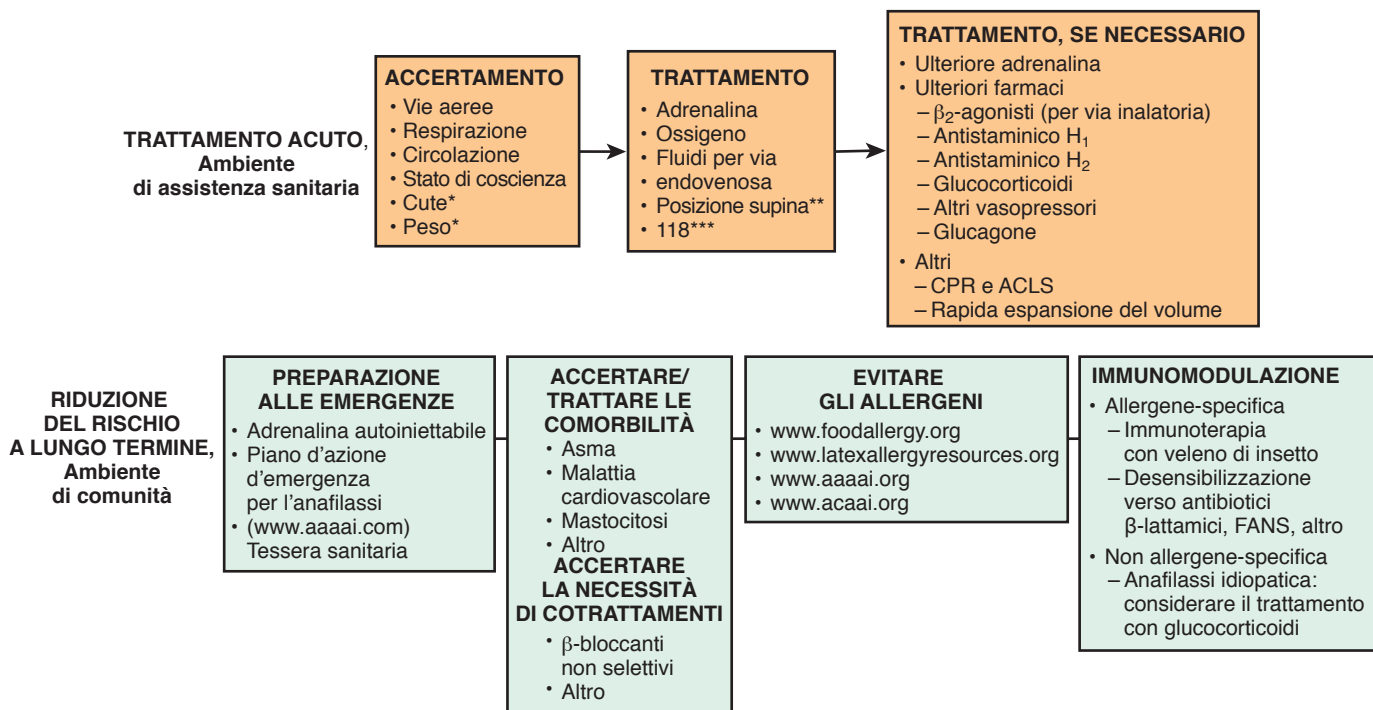


FIGURA 77.2 Gestione dell'anafilassi. Riassunto della gestione dell'anafilassi. Il trattamento acuto è sempre lo stesso, indipendentemente dai meccanismi e dagli agenti scatenanti coinvolti nell'anafilassi. Al contrario, per ridurre i rischi a lungo termine, le condotte di eliminazione e immunomodulazione sono specifiche per le cause scatenanti; attualmente, l'immunomodulazione è disponibile solo per una minoranza di pazienti affetti da anafilassi. Tutti i soggetti a rischio necessitano di una valutazione delle comorbilità e delle comediazioni e devono essere istruiti sull'importanza di una preparazione per l'emergenza e sull'utilizzo di adrenalina autoiniezzabile. *La cute dovrebbe essere ispezionata e la stima del peso corporeo è importante (soprattutto per lattanti e bambini, ma anche per adolescenti e adulti sovrappeso e obesi) per calcolare la dose ottimale di adrenalina e di altri farmaci necessari al trattamento e alla rianimazione. **Posizione supina, se tollerata, per prevenire la sindrome del ventricolo vuoto. ***Chiamare il 118/servizi di emergenza medica per anafilassi che si verificano in strutture sanitarie di comunità come cliniche mediche e dentistiche o centri trasfusionali, dove potrebbero non essere disponibili adeguati mezzi per la rianimazione. ACLS (Advanced Cardiac Life Support), supporto cardiologico avanzato; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; RCP, rianimazione cardiopolmonare. (Da Simon FER: *Anaphylaxis*. *J Allergy Clin Immunol* 121:S405, 2008.)

PREVENZIONE

La prevenzione di orticaria, angioedema e anafilassi si basa sull'eliminazione dei fattori scatenanti individuati. Dopo reazioni gravi o anafilassi, si suggerisce sempre una valutazione da parte di uno specialista allergologo, per raccogliere un'anamnesi dettagliata, eseguire test diagnostici e fornire raccomandazioni su come evitare le circostanze scatenanti. Lo skin prick test e il dosaggio delle IgE sieriche specifiche sono disponibili per alimenti, inalanti, veleno di insetti, farmaci (penicillina), vaccini e lattice. L'educazione del paziente e dei membri della famiglia sui segni e i sintomi di anafilassi e sull'autosomministrazione precoce di adrenalina è associata a un risultato migliore. Tuttavia, episodi di anafilassi fatale sono avvenuti nonostante un trattamento precoce e appropriato. I soggetti ad alto rischio dovrebbero sempre indossare un braccialetto di allerta medica con le informazioni necessarie. Farmaci come i β -bloccanti, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e gli inibitori della monoamminossidasi dovrebbero essere sospesi, perché possono esacerbare l'anafilassi o interferire con il suo trattamento.

CAPITOLO 78

Malattia da siero

EZIOLOGIA

La malattia da siero consiste in una reazione di ipersensibilità di tipo III (si veda la Tab. 73.1). Il sistema immunitario del paziente riconosce le proteine presenti in un farmaco o in un antisiero come estranee e produce anticorpi contro di esse. Gli anticorpi così formati si legano alle proteine estranee, formando complessi antigene-anticorpo o immunocomplessi, che possono entrare in circolo ed essere depositati nei capillari sanguigni e negli organi filtranti. Questi complessi determinano danno tissutale mediante l'attivazione della cascata del complemento e il reclutamento di neutrofili, con conseguente aumento della permeabilità capillare, rilascio di mediatori tossici e distruzione di tessuto.

EPIDEMIOLOGIA

Gli immunocomplessi sono stati descritti per la prima volta dopo la somministrazione di siero eterologo, come il siero di cavallo per il trattamento della difterite. La disponibilità di anticorpi biologici di derivazione umana ottenuti con tecniche di bioingegneria e di farmacoterapie alternative ha determinato un'importante riduzione dell'incidenza della malattia da siero. Gli agenti scatenanti comuni sono rappresentati da emoderivati e proteine estranee, come la globulina antitimosica e gli antidoti per veleni. I farmaci più comunemente coinvolti sono la penicillina, i sulfonamidi, la minociclina, il cefaclor, l'idantoina e i tiazidici.

MANIFESTAZIONI CLINICHE



Algoritmi decisionali
Disponibili su @ Studenti33

Petechiae/Purpura

I sintomi della malattia da siero di solito compaiono 7-21 giorni dopo la somministrazione del farmaco o di proteine estranee, oppure dopo un'infezione. Lo sviluppo della sintomatologia può essere più rapido (entro 1-4 giorni) in soggetti precedentemente sensibilizzati. Le manifestazioni cliniche classiche sono rappresentate da febbre, artralgie poliarticolari, linfadenopatia e sintomi cutanei. Le lesioni cutanee sono multiformi e possono comprendere orticaria, angioedema, eritema multiforme, rash morbilliforme e una porpora palpabile o un rash serpiginoso che si manifesta tra la parte dorsale e quella palmare o plantare delle mani e dei piedi. La cardite, la glomerulonefrite, la sindrome di Guillain-Barré, l'encefalomielite e la neurite periferica possono rappresentare rare complicanze.

INDAGINI DI LABORATORIO E DI IMAGING

I test di laboratorio possono evidenziare un aumento della velocità di eritrosedimentazione, la presenza di immunocomplessi circolanti e una diminuzione dei livelli del complemento (C3 e C4). La biopsia cutanea mostra la presenza di depositi immuni di IgM, IgA, IgE o C3. Possono essere presenti ematuria, proteinuria o entrambe. La diagnosi si basa su un'anamnesi positiva per esposizione a una causa scatenante, sulla presenza di manifestazioni cliniche caratteristiche e sugli esami di laboratorio che mostrano immunocomplessi circolanti e valori diminuiti dei fattori del complemento.

TRATTAMENTO E PREVENZIONE

La malattia da siero è una patologia autolimitante e si risolve entro 1-2 settimane; per questo motivo, il trattamento ha lo scopo di alleviare i sintomi. Possono essere somministrati antistaminici per controllare il prurito. I farmaci antinfiammatori non steroidei possono essere utilizzati per ridurre la febbre e il dolore articolare; se necessario, può essere somministrato prednisone (1-2 mg/kg al giorno per via orale) con un dosaggio a scalare. Le prove allergologiche cutanee non riescono a definire la probabilità di sviluppo della malattia da siero e non sono indicate.

Lo scopo principale della prevenzione è di evitare l'esposizione all'agente causale.

CAPITOLO 79

Allergie agli insetti

EZIOLOGIA

Le reazioni allergiche sistemiche in genere sono scatenate da punture di insetti dell'ordine degli **imenotteri**, che includono **apidi** (api e bombi), **vespidi** (vespula, vespa, calabrone e calabrone dorato) e **formicidi** (formiche di fuoco e formiche mietitrici). Le api hanno un pungiglione spinato che rimane in sede dopo la puntura. I calabroni sono responsabili della maggior parte delle reazioni allergiche in quasi tutti gli Stati Uniti, mentre le vespe sono la più frequente causa di reazioni a punture in Texas. Le formiche di fuoco si trovano nel Sud-Est e nel Centro-Sud degli Stati Uniti.

Il morso di insetti raramente causa anafilassi. Quest'ultima, tuttavia, è stata descritta dopo il morso di cimice (*Triatoma*), cimice del letto, mosca nera e tafano. Molto più comuni sono le reazioni locali estese da morso di insetto, come zanzare, pulci e mosche. Le reazioni orticarioidi sono causate dalle secrezioni salivari depositate dall'insetto che morde e non rappresentano una risposta allergica.

EPIDEMIOLOGIA

L'allergia alla puntura di insetto può svilupparsi a qualunque età e di solito si manifesta dopo numerose punture senza effetti. Sebbene i bambini vengano punti più frequentemente degli adulti, le reazioni allergiche sistemiche si verificano solo nell'1% dei bambini e nel 3% degli adulti. Le reazioni negli adulti in genere sono più gravi che nei bambini e possono portare a morte. Le reazioni locali estese alle punture di insetto sono più comuni nei bambini, con un'incidenza stimata del 20% per i bambini e del 10% per gli adulti.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

La diagnosi di allergia a una puntura di insetto viene fatta in base alla storia della reazione e alla presenza di IgE specifiche per il veleno. Le reazioni normali alle punture di insetto, che si osservano nel 90% dei bambini, presentano dolore localizzato, edema ed eritema nel sito di puntura e di norma si risolvono entro 24 ore. Le reazioni locali estese si verificano nel 10% circa dei pazienti. Si tratta di solito di reazioni ritardate, IgE-mediate, con ampio edema, contigue al sito di iniezione, che si sviluppano dopo 24-48 ore e si risolvono in 2-7 giorni. Potenzialmente tutti i soggetti con reazioni locali estese hanno reazioni analoghe con le punture successive. Le reazioni sistemiche sono mediate dalle IgE e si verificano nell'1% dei bambini. Le reazioni possono essere lievi e non pericolose per la vita, solo con sintomi cutanei, o potenzialmente mortali con sintomi respiratori, cardiovascolari o neurologici di anafilassi (si veda il Cap. 77). Se un soggetto subisce numerose punture (50-100), possono verificarsi reazioni tossiche. I sintomi comprendono malessere, nausea e vomito derivanti dagli effetti tossici del veleno. Reazioni insolite, come vasculite, nefrosi, neurite, malattia da siero ed encefalite, raramente sono associate alle punture di insetto (Tab. 79.1).

TABELLA 79.1 Classificazione delle reazioni a punture di insetto	
TIPO DI REAZIONE	CARATTERISTICHE
Normale	Diametro <5 cm Dolore ed eritema transitori Durata <24 ore
Ampia reazione locale	Diametro >5 cm Edema contiguo al sito di iniezione Durata 2-7 giorni
Sistemica	
Non pericolosa per la vita	Reazione generalizzata immediata limitata alla cute (eritema, orticaria, angioedema)
Pericolosa per la vita	Reazione generalizzata immediata non confinata alla cute con sintomi respiratori (edema laringeo, broncospasmo) o cardiovascolari (ipotensione, shock)
Tossica	Consequente a numerose punture, prodotta da amine vasoattive esogene presenti nel veleno
Insolita	Malattia da siero, vasculite, nefrosi, neurite, encefalite I sintomi iniziano parecchi giorni o settimane dopo la puntura dell'insetto

INDAGINI DI LABORATORIO E DI IMAGING

Un test cutaneo positivo per veleno di imenotteri dimostra la presenza di IgE specifiche per il veleno nel contesto di un'anamnesi positiva per reazione alle punture e aiuta a identificare gli insetti ai quali il soggetto è allergico. Gli anticorpi IgE-specifici per il veleno possono essere misurati in vitro. Entrambi i metodi di indagine dovrebbero essere considerati complementari, perché nessuno dei due, da solo, identifica tutti i pazienti con allergia alle punture di insetto. Le possibili reazioni future correlano più con i precedenti quadri clinici del soggetto che con il livello di sensibilità del prick test o delle IgE specifiche per il veleno.

Pazienti pediatriche che si presentano con storia di anafilassi dopo puntura di insetti velenosi richiedono la valutazione della triptasi basale, per ricercare un disordine dei mastociti sottostante, in aggiunta alla valutazione delle IgE specifiche. Pazienti con disordini dei mastociti sono a rischio di sviluppare reazioni severe alle punture. Analogamente, questi pazienti hanno più frequentemente assenza di manifestazioni cutanee durante le reazioni, reazioni sistemiche alla puntura di vespidi, anafilassi ipotensiva e IgE specifiche negative nonostante un'anamnesi altamente suggestiva. I disordini dei mastociti hanno ulteriori implicazioni riguardanti l'immunoterapia specifica al veleno di imenotteri. Durante l'immunoterapia, questi pazienti hanno un rischio elevato di avere effetti collaterali, un alto rischio di reazioni sistemiche alle punture e un alto rischio di recidiva dopo la sospensione della terapia. Dovrebbero continuare l'immunoterapia specifica indefinitamente.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

È necessaria una storia di reazione sistemica immediata prima di testare il veleno e considerare l'eventuale immunoterapia. Ricercare le IgE specifiche, in assenza di un'anamnesi sug-

gestiva di reazione sistemica a una puntura, non è raccomandato. L'identificazione dell'insetto responsabile è spesso approssimativa. Le punture di api possono essere riconosciute dal pungiglione, che rimane in sede. Le punture dei vespidi in genere avvengono senza motivo e si verificano alla fine dell'estate, quando gli insetti sono più aggressivi.

TRATTAMENTO

Le reazioni locali andrebbero trattate detergendo il sito, applicando impacchi freddi e somministrando antistaminici e analgesici orali. Talvolta le reazioni locali estese possono essere confuse con una cellulite. Un'infezione è improbabile se la reazione si verifica entro 24-48 ore dalla puntura. Il trattamento prevede un corticosteroide orale per 4-5 giorni piuttosto che gli antibiotici orali.

Il trattamento delle reazioni sistemiche dipende dalla gravità della reazione, ma in ogni caso l'adrenalina è la base della terapia e andrebbe somministrata senza indugio. Gli antistaminici possono essere somministrati contemporaneamente all'adrenalina. I corticosteroidi andrebbero somministrati per prevenire sintomi ricorrenti o prolungati. Per le reazioni gravi possono essere necessari liquidi per via endovenosa, adrenalina, ossigeno e supporto respiratorio in un'unità di terapia intensiva. In seguito al trattamento acuto di una reazione sistemica a una puntura di insetto, ai pazienti dovrebbero essere forniti adrenalina autoiniezzabile, rivolgersi a un allergologo e seguire istruzioni sulla prevenzione dalle punture di insetto.

COMPLICANZE

Le reazioni a punture di insetto causano negli Stati Uniti almeno 50-100 eventi fatali ogni anno. La maggior parte delle morti (80%) si verifica in adulti oltre i 40 anni di età e solo il 2% avviene in soggetti con meno di 20 anni d'età. Circa la metà delle morti si verifica in persone senza alcuna storia di precedente reazione a una puntura di insetto.

PROGNOSI

Riuscire a evitare la puntura di insetto è il fattore prognostico più importante. Più dell'85% degli adulti che completa 5 anni di immunoterapia tollera punture senza reazioni sistemiche per un periodo di 5-10 anni successivi.

PREVENZIONE

Le misure di comune buon senso volte a ridurre la possibilità di puntura accidentale includono la bonifica delle aree infette, evitare di mangiare e bere all'aperto, indossare pantaloni lunghi e scarpe, evitare vestiario dai colori brillanti e profumi o lacca per capelli quando si sta all'aperto.

I comuni repellenti per insetti non sono efficaci contro gli imenotteri. Le raccomandazioni attuali sono di somministrare **immunoterapia per il veleno** ai soggetti che hanno avuto una reazione sistemica pericolosa per la vita a una puntura di insetto e hanno un test cutaneo positivo o elevati livelli sierici di IgE specifiche per il veleno. Tutti i soggetti con una storia di reazione sistemica dovrebbero essere istruiti sull'utilizzo dell'adrenalina autoiniezzabile e dovrebbero essere incoraggiati a indossare un braccialetto di allerta medica. I bam-

bini con meno di 16 anni che hanno avuto solo una reazione cutanea in genere non necessitano dell'immunoterapia, perché il rischio di reazioni pericolose per la vita è basso.

CAPITOLO 80

Reazioni avverse ad alimenti

EZIOLOGIA ED EPIDEMIOLOGIA

Una **reazione avversa a un alimento** è una descrizione generica di qualsiasi reazione imprevista, successiva all'ingestione di cibo e comprende sia reazioni tossiche, come l'avvelenamento da cibo, sia non tossiche, che possono essere ulteriormente suddivise in reazioni immunologiche e non immunologiche. L'intolleranza al lattosio è una reazione non immunologica. L'allergia alimentare o le reazioni da ipersensibilità comprendono le reazioni immunologiche agli alimenti e possono essere ulteriormente suddivise in reazioni IgE-mediate, che in genere insorgono entro 1-2 ore, e reazioni non IgE-mediate.

La **tolleranza orale** è il processo di soppressione della risposta immune all'insieme di alimenti ingeriti ogni giorno. L'**allergia alimentare** o le **reazioni da ipersensibilità** sono il risultato delle reazioni immunologiche alle glicoproteine e si sviluppano in soggetti geneticamente predisposti. Nei bambini, latte vaccino, uova, arachidi, soia, grano, frutta secca, pesce e crostacei determinano il 90% delle reazioni IgE-mediate. Nei bambini più grandi e negli adulti, arachidi, frutta secca, pesce e crostacei sono responsabili della maggior parte delle reazioni. L'esposizione alle proteine allergeniche dei cibi permette l'interazione crociata con le IgE legate sui recettori ad alta affinità espressi sui mastociti e basofili, i quali vengono così attivati e degranulano, rilasciando numerosi potenti mediatori e citochine. Le reazioni non-IgE-mediate si verificano dopo 2 o più ore dopo l'ingestione dell'allergene e si manifestano con sintomi gastrointestinali. Un meccanismo immunologico cellulo-mediato potrebbe esserne responsabile. Circa il 6-8% dei bambini e l'1-2% degli adulti sono affetti da allergia alimentare.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

I sintomi delle reazioni da ipersensibilità variano dal coinvolgimento della cute e dei tratti gastrointestinale e respiratorio fino all'anafilassi. Le allergie alimentari non-IgE-mediate di solito esordiscono durante l'infanzia come proctocolite, enteropatia o enterocolite (Tab. 80.1).

INDAGINI DI LABORATORIO E DI IMAGING

Nelle reazioni acute IgE-mediate, i prick test e i test sierologici per gli alimenti possono essere d'aiuto nel confermare la sospetta allergia alimentare. Nonostante la disponibilità dei due metodi per valutare l'allergia alimentare, nessun test può predire la severità della reazione, né la quantità soglia di cibo ingerito in grado di manifestare i sintomi. Test cutanei o sierologici positivi agli alimenti, nel contesto di un'anamnesi positiva, possono solo indicare il rischio di una reazione allergica in seguito all'esposizione a un allergene.

DIAGNOSI

Un'attenta anamnesi deve considerare i sintomi, l'intervallo di tempo tra ingestione ed esordio dei sintomi, la quantità di alimento necessaria per manifestare la reazione, la reazione più recente, il pattern di reattività e i fattori associati, come l'esercizio fisico e l'uso di farmaci. L'esecuzione dei prick test può confermare la diagnosi di allergia IgE-mediata. L'anamnesi indica quale allergene alimentare dovrebbe essere ricercato. Testare un'ampia varietà di allergeni alimentari come esame di screening ha un ridotto valore clinico e viene fortemente scoraggiato. Un test cutaneo negativo virtualmente esclude un meccanismo IgE mediato. Un prick test positivo indica sensibilizzazione, ma non prova la reattività clinica e dev'essere interpretato in base all'anamnesi clinica.

Un test sierologico *in vitro* che misuri le IgE specifiche può essere usato allo stesso modo per confermare il sospetto clinico di allergia. Molti allergologi e laboratori considerano il sistema ImmunoCAP il test di scelta. Questo metodo utilizza un saggio di fluorescenza quantitativo che risulta più sensibile e offre migliori specificità e riproducibilità rispetto ad altri metodi. Questi test forniscono informazioni aggiuntive ai test cutanei. Alcuni studi hanno tentato di determinare le concentrazioni di IgE specifiche per alimenti alle quali è molto probabile che le reazioni cliniche si manifestino (Tab. 80.2). I pazienti con IgE specifiche positive verso gli allergeni superiori al 95% del valore predittivo saranno probabilmente sintomatici dopo l'ingestione, quindi non è necessario il test di provocazione orale. Il monitoraggio del livello di IgE specifiche e/o la dimensione del pomfo al test cutaneo può essere d'aiuto nel prevedere se il bambino sta superando l'allergia alimentare. Il test di provocazione orale rimane lo standard per la diagnosi e può essere eseguito per definire se un bambino ha sviluppato la tolleranza orale all'allergene alimentare.

La diagnostica molecolare (CRD, *Component Resolved Diagnostics*) ha guadagnato un ruolo nei test dell'allergia alimentare. La metodica CRD si riferisce a un test che utilizza allergeni purificati da fonti naturali o con tecnologia di DNA ricombinante. Pertanto, un singolo allergene viene valutato rispetto a tutti gli allergeni allo scopo di migliorare le informazioni riguardanti il rischio, la tolleranza e la prognosi. La ricerca delle CRD può essere utile nell'allergia a nocchie e arachidi, ma non per latte vaccino, uova e allergia alla soia.

TRATTAMENTO

Attualmente, l'unica modalità di trattamento nell'allergia alimentare IgE mediata è evitare l'assunzione dell'allergene. Questo richiede un'educazione del paziente e della famiglia su come evitare l'ingestione dell'allergene responsabile e quando iniziare la terapia in caso di ingestione. Se l'allergene alimentare viene ingerito e si manifestano i sintomi di una reazione IgE mediata, l'adrenalina autoiniettabile dovrebbe essere somministrata per via intramuscolare e il soggetto dovrebbe essere sottoposto immediatamente a visita medica. Gli antistaminici non hanno un ruolo in questo quadro clinico, in quanto la severità della reazione è imprevedibile. Ci sono approssimativamente 100 morti per anno a causa di allergie alimentari e la maggior parte dei casi è secondaria a un ritardo o a una mancata somministrazione di adrenalina.

TABELLA 80.1 Disturbi allergici alimentari gastrointestinali				
DISTURBO	GRUPPO DI ETÀ	CARATTERISTICHE	DIAGNOSI	PROGNOSI/DECORSO
IgE-MEDIATI				
Ipersensibilità gastrointestinale acuta	Qualsiasi	Esordio: da qualche minuto a 2 ore Nausea, dolore addominale, vomito, diarrea Di solito associata a sintomi cutanei e/o respiratori	Anamnesi, prick test e/o IgE sieriche positivi per alimenti Test di provocazione orale confermativo	Variabile, dipende dall'alimento Latte, soia, uova e grano, in genere si risolvono Arachidi, frutta secca, semi e crostacei, di solito persistono
Sindrome allergica a pollini-alimenti (sindrome orale allergica)	Qualsiasi Più frequente in giovani adulti (50% di adulti allergici al polline della betulla)	Sintomi immediati dopo il contatto del frutto crudo con la mucosa orale Prurito, formicolio, eritema o angioedema di labbra, lingua, orofaringe, prurito/stretta alla gola	Anamnesi, prick test positivi per frutti o verdure crudi; test di provocazione orale positivo con frutta cruda, negativo con frutta cotta	La gravità dei sintomi può variare con la stagione pollinica I sintomi possono migliorare con l'immunoterapia per il polline in un sottogruppo di pazienti
Orticaria acuta e angioedema	Qualsiasi	Rash cutaneo pruriginoso ed evanescente (pomfi) ed edema entro 2 ore dall'ingestione dell'alimento; l'alimento viene identificato nel 20%	Anamnesi, SPT e/o IgE sieriche specifiche positive; confermato da test di provocazione orale se necessario	Variabile, dipendente dall'alimento; latte, soia, uova e grano, generalmente si risolvono; arachidi, frutta secca, semi e crostacei, di solito persistono
Rinocongiuntivite allergica	Qualsiasi	Prurito oculare, iniezione congiuntivale e lacrimazione, prurito nasale, congestione, rinorrea, starnutazione da pochi minuti a 2 ore dopo l'ingestione o l'inalazione dell'alimento, manifestazioni cutanee e gastrointestinali tipiche	Anamnesi, SPT e/o IgE sieriche specifiche positive; confermato da test di provocazione orale se necessario	Variabile
Broncospasmo acuto	Qualsiasi	Tosse, respiro sibilante, dispnea dopo ingestione o inalazione dell'alimento, possibili fattori di rischio per anafilassi severa, manifestazioni tipiche cutanee e gastrointestinali	Anamnesi, SPT e/o IgE sieriche specifiche positive; confermato da test di provocazione orale se necessario	Variabile
IgE-E /O NON IgE-MEDIATI				
Esofagite allergica eosinofila	Qualsiasi, ma soprattutto lattanti, bambini, adolescenti	Bambini: sintomi cronici/intermittenti di reflusso gastroesofageo, vomito, disfagia, dolore addominale, irritabilità Adulti: dolore addominale, disfagia, ostruzione al passaggio del cibo	Anamnesi, prick test e/o IgE per alimenti positivi nel 50% dei casi, ma scarsa correlazione con i sintomi clinici I patch test possono essere preziosi Dieta di eliminazione e test di provocazione orale Endoscopia, la biopsia fornisce la diagnosi definitiva e informazioni sulla risposta alla terapia	Variabile, non ben stabilita, migliora con la dieta di eliminazione entro 6-8 settimane Può essere necessaria una dieta elementare Spesso risponde alla terapia con ingestione di steroidi topici
Gastroenterite allergica eosinofila	Qualsiasi	Dolore addominale cronico/intermittente, vomito, irritabilità, inappetenza, mancata crescita, perdita di peso, anemia, gastroenteropatia proteino-disperdente	Anamnesi, prick test e/o IgE per alimenti positivi nel 50% dei casi, ma scarsa correlazione con i sintomi clinici, dieta di eliminazione e test di provocazione orale Endoscopia, la biopsia fornisce una diagnosi definitiva e informazioni sulla risposta alla terapia	Variabile, non ben stabilita, migliora con la dieta di eliminazione entro 6-8 settimane Può essere necessaria una dieta elementare
Dermatite atopica	Lattanti e bambini; nel 90% dei casi inizia prima dei 5 anni	Rash vescicolo-papulare pruriginoso ricorrente; generalizzato nei lattanti, localizzato alle zone flessorie nei bambini più grandi; un'allergia alimentare è presente nel 30% dei bambini con dermatite atopica severa	Anamnesi, SPT e/o IgE sieriche specifiche positive; dieta di eliminazione e test di provocazione orale	60-80% migliora significativamente o si risolve in adolescenza
Asma	Qualsiasi	Tosse cronica, respiro sibilante, dispnea; l'allergia alimentare è un fattore di rischio per l'intubazione in bambini che hanno asma	Anamnesi, SPT e/o IgE sieriche specifiche positive; test di provocazione orale	Variabile

TABELLA 80.1 Disturbi allergici alimentari gastrointestinali (seguito)

DISTURBO	GRUPPO DI ETÀ	CARATTERISTICHE	DIAGNOSI	PROGNOSI/DECORSO
NON IGE-MEDIATI				
Proctocolite allergica	Lattanti (<6 mesi), spesso allattati al seno	Feci striate di sangue o sangue occulto fecale positivo, per il resto aspetto sano	Anamnesi, rapida risposta (risoluzione del sanguinamento in 48 ore) all'eliminazione dell'allergene Biopsia definitiva, ma non necessaria nella maggior parte dei casi	Nella maggior parte dei casi si sviluppa tolleranza a latte/soia a 1 anno di età
Sindrome enterocolitica indotta dalle proteine degli alimenti	Lattanti	Vomito cronico, diarrea, mancata crescita nell'esposizione cronica Alla reintroduzione dopo un periodo di eliminazione, vomito subacuto ripetuto, disidratazione (shock nel 15% dei casi), diarrea L'allattamento al seno è protettivo	Anamnesi, risposta alla restrizione dietetica Test di provocazione orale	La maggior parte si risolve in 1-3 anni
Enteropatia indotta dalle proteine alimentari	Lattanti	Diarrea protratta, (steatorrea), vomito, mancata crescita, anemia nel 40%	Anamnesi, endoscopia e biopsia Risposta alla restrizione dietetica	La maggior parte si risolve in 1-2 anni
Malattia celiaca (enteropatia da glutine)	Qualsiasi	Diarrea cronica, malassorbimento, distensione addominale, flatulenza, mancata crescita o perdita di peso Può associarsi a ulcere orali e/o dermatite erpetiforme	Biopsia diagnostica: atrofia dei villi Screening con anticorpi sierici IgA anti-transglutaminasi tissutale e anti gliadina Risoluzione dei sintomi con l'eliminazione del glutine e ricaduta al test di scatenamento	Tutta la vita
Dermatite da contatto	Qualsiasi, più frequente negli adulti	Rash eritematoso ricorrente e pruriginoso, spesso sulle mani e sul volto, spesso si manifesta per contatto occupazionale di prodotti alimentari	Anamnesi, patch test	Variabile
Dermatite erpetiforme	Qualsiasi	Rash vescicolare intensamente pruriginoso, a carico delle superfici estensorie e dei glutei	Biopsia diagnostica, mostra depositi granulari di IgA nella giunzione dermo-epidermica; si risolve evitando il glutine dalla dieta	Tutta la vita
Emosiderosi polmonare (sindrome di Heiner)	Lattanti, bambini (rara)	Tosse cronica, emottisi, infiltrati polmonari, respiro sibilante, anemia; descritta in lattanti allergici alle proteine del latte vaccino e grano saraceno	Anamnesi, SPT e IgE sieriche specifiche negative, ma precipitine IgG per latte e grano saraceno positive; biopsia polmonare con depositi di IgG e IgA	

SPT, Skin Prick Test.

(Modificato da Nowak-We,grzyn A, Burks AW, Sampson HA. Reactions to foods. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Burks AW, et al., eds. Middleton's Allergy: Principles and Practice. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2013:1323-1328.)

Le nuove terapie verso le allergie alimentari IgE mediate si stanno attualmente focalizzando sulla desensibilizzazione all'allergene alimentare o sull'induzione della tolleranza. L'immunoterapia orale consiste nell'ingestione di quantità crescenti dell'allergene alimentare per raggiungere la desensibilizzazione. L'immunoterapia sublinguale richiede la somministrazione di dosi crescenti di allergene alimentare in sede sublinguale. Questo trattamento si è dimostrato efficace per la desensibilizzazione, ma l'aderenza del paziente è bassa. Nella terapia transcutanea, l'allergene alimentare è incorporato in un cerotto

che viene applicato sulla cute. Sebbene queste terapie siano attualmente oggetto di studi sperimentali, entreranno probabilmente nella pratica clinica nei prossimi anni.

COMPLICANZE

L'anafilassi è la complicanza più grave delle reazioni allergiche agli alimenti e può provocare il decesso (si veda il Cap. 77). I pazienti devono essere monitorati per le alterazioni sulla crescita e sui potenziali deficit nutrizionali secondari alla

TABELLA 80.2 Interpretazione delle concentrazioni sieriche degli anticorpi IgE

ALIMENTO	CONCENTRAZIONI DI ANTICORPI IgE ALIMENTO-SPECIFICHE A CUI O OLTRE LE QUALI SONO ALTAMENTE PROBABILI REAZIONI CLINICHE (KUa/L)	VALORE PREDITTIVO POSITIVO (%)	
Uova	> 2 anni di età	7	98
	≤ 2 anni di età	2	95
Latte	> 2 anni di età	15	95
	≤ 2 anni di età	5	95
Arachidi		14	95-100
Pesce		20	100
Soia		30	73
Grano		26	74
Frutta secca		~15	≈ 95

(Adattata da Sampson HA: Food allergy. J Allergy Clin Immunol 111:S544, 2003.)

mancata assunzione di alcuni alimenti. Questo è oltremodo importante per i bambini con allergia alimentare multipla e nei bambini con l'allergia alle proteine del latte vaccino.

PROGNOSI E PREVENZIONE

La storia naturale dell'allergia alimentare o la domanda "Il mio bambino guarirà dall'allergia?" è una preoccupazione comune dei genitori. Con i nuovi dati la consulenza con i genitori sulla probabilità futura di sviluppare tolleranza orale a un allergene alimentare è cambiata negli ultimi anni e per alcuni cibi è multifattoriale. Per i pazienti allergici al latte vaccino che manifestano multiple allergie alimentari, asma e rinite allergica, il 21% avrà persistenza dell'allergia al latte all'età di 16 anni. L'85% dei bambini che non manifesta malattie atopiche aggiuntive sviluppa tolleranza alle proteine del latte vaccino a partire dai 3 anni di età. Analogamente, il 66% dei bambini con allergia all'uovo in assenza di altre malattie atopiche sviluppa la tolleranza a partire dai 5 anni di età, mentre il 32% di questi con malattie atopiche associate mostra persistenza dell'allergia all'uovo all'età di 16 anni. La storia naturale dell'allergia alla soia e al grano è simile: i bambini sviluppano tolleranza orale nel 25-29% dei casi dall'età di 4 anni, 45-56% intorno ai 6 o 8 anni fino a un 65-69% dei casi all'età di 10 o 12 anni. In passato, si credeva che la maggior parte dei bambini con allergia alle arachidi non sviluppasse tolleranza orale. Ciononostante, il 20% dei bambini con allergia alle arachidi supera la propria allergia. Il 9% dei pazienti allergici alla frutta a guscio sviluppa tolleranza orale. Le allergie alimentari al pesce in genere persistono per tutta la vita.

Evitare l'alimento sospetto è determinante ed è fondamentale leggere attentamente le etichette sulle confezioni alimentari. Dovrebbe essere indossato un braccialetto di allerta medica con le informazioni appropriate. La Food Allergy Research & Education organization (www.foodallergy.org) è una risorsa educativa per le famiglie e i medici.

Le raccomandazioni per la prevenzione delle malattie allergiche rivolte al neonato *ad alto rischio* che non ha manifestato malattie atopiche includono: (1) allattamento al seno per i primi

4-6 mesi o (2) se riceve supplementazione, utilizzo di una formula idrolisata estensiva di caseina per i primi 4-6 mesi e introduzione dei cibi solidi tra i 4 e i 6 mesi di età. Altri approcci, come le diete materne di eliminazione durante la gravidanza e l'allattamento, così come evitare gli alimenti allergizzanti per i bambini oltre i 6 mesi di età, non hanno dimostrato efficacia.

Nel 2015, lo studio Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) ha mostrato che l'introduzione precoce di arachidi nei lattanti ad alto rischio riduce significativamente lo sviluppo di allergia alle arachidi. Analogamente il trial Persistence of Oral Tolerance to Peanut (LEAP-On) ha rivelato che questo effetto è duraturo.

CAPITOLO 81

Reazioni avverse ai farmaci

EZIOLOGIA

Una **reazione avversa ai farmaci** può essere definita come una conseguenza non voluta e negativa associata all'utilizzo di un farmaco o di un agente biologico. Le reazioni ai farmaci possono essere classificate in immunologiche e non immunologiche (Tab. 81.1). Circa il 75-80% delle reazioni avverse è causata da meccanismi prevedibili non immunologici, mentre il 5-10% delle reazioni avverse è associata a meccanismi immunomediati (si veda la Tab. 73.1). La restante quota di reazioni ai farmaci è causata da meccanismi non prevedibili, che possono essere immunomediati o non immunomediati. Numerose reazioni a farmaci non possono essere classificate, dato che non è possibile definire l'esatto meccanismo immunologico sottostante. La maggior parte dei farmaci non è in grado di determinare una risposta immune a causa delle piccole dimensioni delle molecole; piuttosto, il farmaco o un metabolita può agire da aptene e legarsi a molecole più grandi, come le proteine tissutali o sieriche; questo processo viene denominato **aptenazione**. Il complesso multivalente aptene-proteina forma un nuovo epitopo immunogeno, che stimola le risposte mediate da linfociti T e B.

EPIDEMIOLOGIA

Le reazioni verso le penicilline e le cefalosporine rappresentano le reazioni allergiche a farmaci riscontrate più comunemente nella popolazione pediatrica. Circa il 6-10% dei bambini viene etichettato come *allergico alle penicilline*. I fattori di rischio per le reazioni ai farmaci comprendono una progressiva esposizione al farmaco, età avanzata (>20 anni di età), somministrazione parenterale o topica, dosi elevate, esposizione intermittente e ripetuta e, infine, una predisposizione genetica che determina un lento metabolismo dei farmaci. La presenza di uno stato atopico non predispone un soggetto allo sviluppo di reazioni avverse ai farmaci, ma può indicare un aumentato rischio di sviluppare reazioni gravi.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Le reazioni allergiche possono essere classificate in **reazioni immediate (anafilattiche)**, che si sviluppano entro 60 minuti dalla somministrazione del farmaco; **reazioni accelerate**,

TABELLA 81.1 Classificazione delle reazioni avverse ai farmaci

TIPO	ESEMPIO
IMMUNOLOGICA	
Reazione di tipo I (IgE-mediata)	Anafilassi da antibiotici β -lattamici
Reazione di tipo II (citotossica)	Anemia emolitica da cefalosporine
Reazione di tipo III (immunocomplessi)	Malattia da siero da globuline antitumorali
Reazione di tipo IV (ritardata, cellulo-mediata)	Dermatite da contatto da antistaminici topici
Attivazione specifica delle cellule T	Rash morbilliforme da sulfonamidi
Apoptosi indotta da Fas/Fas ligando	Sindrome di Stevens-Johnson; necrosi tossica epidermica
Altro	Sindrome simile al lupus indotta da farmaci; sindrome da ipersensibilità verso gli anticonvulsivi
NON IMMUNOLOGICA	
Prevedibili	
Effetto farmacologico avverso	Secchezza delle fauci da antistaminici; tremore da salbutamolo
Effetti farmacologici avversi secondari	Candidosi orale durante antibiotico-terapia; colite associata a <i>Clostridium difficile</i> (colite pseudomembranosa) da clindamicina (e altri antibiotici)
Tossicità da farmaci	Epatotossicità da metotrexato
Interazioni tra farmaci	Incremento dei livelli sierici di carbamazepina in associazione a eritromicina
Overdose da farmaci	Necrosi epatica da paracetamolo
Imprevedibili	
Pseudoallergico	Reazioni anafilattiche dopo impiego di mezzi di contrasto
Idiosincrasico	Anemia emolitica in pazienti con deficit di G6PD dopo trattamento con primachina
Intolleranza	Acufeni dopo una dose singola e bassa di acido acetilsalicilico

G6PD, glucosio-6-fosfato deidrogenasi.

(Adattata da Riedl MA, Casillas AM: Adverse drug reactions: types and treatment options. Am Fam Phys 68:1782, 2003. Copyright ©2003 American Academy of Family Physicians. Tutti i diritti riservati.)

che cominciano 1-72 ore dopo la somministrazione; e **reazioni ritardate**, che avvengono dopo 72 ore. La più comune forma di reazione avversa ai farmaci è quella cutanea. Le reazioni accelerate in genere sono dermatologiche oppure di tipo malattia da siero. Le reazioni ritardate comprendono dermatite desquamativa, sindrome di Stevens-Johnson, necrosi tossica epidermica e malattia da siero.

INDAGINI DI LABORATORIO E DI IMAGING

I protocolli per i test cutanei sono stati standardizzati per le penicilline e sono ben descritti per altri agenti, quali anestetici locali, miorilassanti, vaccini e insulina. Una positività ai test cutanei per questi agenti conferma la presenza di IgE antigene-specifiche e supporta la diagnosi di una reazione di ipersensibilità di tipo I nell'ambiente clinico appropriato.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

L'esperienza più ampia nella gestione delle reazioni avverse ai farmaci è con le penicilline. Un'eventuale allergia alle penicilline dovrebbe essere indagata quando il soggetto è in buona salute e non necessita di un trattamento acuto. I test cutanei per la penicillina sono utili per diagnosticare reazioni IgE-mediate, grazie al loro valore predittivo negativo; solo l'1-3% dei pazienti con test cutanei negativi sviluppa reazioni, peraltro lievi, se esposti nuovamente a una penicillina. I test cutanei per la penicillina dovrebbero essere eseguiti impiegando il **determinante maggiore**, la **penicilloil-polili-**

sina (disponibile come Pre-Pen [ALK-Abelló, Inc, Hørsholm, Denmark]) e i **determinanti minori**, che comprendono la penicillina G, il penicilloato e il penilloato. I test cutanei per la penicillina non sono utili per predire le reazioni non IgE-mediate. Nei pazienti con anamnesi suggestiva di malattia da siero o reazioni di tipo desquamativo, i test cutanei non dovrebbero essere eseguiti e le penicilline dovrebbero essere evitate in maniera definitiva.

Il rischio per un bambino che ha reagito positivamente a un test cutaneo per penicilline di andare incontro a una reazione allergica nei confronti di una cefalosporina è inferiore al 2%. Si ritiene che le cefalosporine di prima generazione (ad esempio, cefalexina) presentino una reattività crociata maggiore rispetto alle cefalosporine di seconda o di terza generazione. Ciò è dovuto alle analogie chimiche delle catene laterali dell'anello β -lattamico tra le penicilline e le cefalosporine di prima generazione.

TRATTAMENTO

Se il test cutaneo per le penicilline è positivo, il loro impiego dovrebbe essere evitato e dovrebbero essere somministrate terapie antibiotiche alternative. Se esiste una necessità importante di utilizzare una penicillina, la **desensibilizzazione** può essere ottenuta somministrando quantità crescenti del farmaco in un breve arco di tempo in ambiente ospedaliero. L'esatto meccanismo alla base della desensibilizzazione non è chiaro; tuttavia, si ritiene che essa renda i mastociti non responsivi al farmaco. Per mantenere la desensibilizzazione,

il farmaco dev'essere somministrato almeno 2 volte al giorno. Se questa somministrazione viene interrotta per più di 48 ore, il paziente non viene più considerato *desensibilizzato* e, prima di riutilizzare l'antibiotico, dev'essere ripetuto lo stesso protocollo.

Per gli altri antibiotici, i determinanti allergenici rilevanti prodotti dal metabolismo o dalla degradazione non sono ben definiti. Possono essere eseguiti test cutanei impiegando l'antibiotico nella forma corrente a concentrazioni non irritanti. Una risposta negativa non esclude un'allergia; tuttavia, una risposta positiva suggerisce la presenza di un'allergia IgE-mediata. Se il test cutaneo è negativo, può essere eseguita un'esposizione a dosi incrementali o può essere somministrata una dose test a seconda dell'anamnesi clinica della reazione. I pazienti che sono stati colpiti da sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica o malattia da siero non dovrebbero essere sottoposti a esposizione.

COMPLICANZE

L'anafilassi rappresenta la complicanza più grave tra le reazioni allergiche da farmaci e può determinare il decesso del paziente (si veda il Cap. 77).

PROGNOSI

La maggior parte delle reazioni a farmaci non sembra essere di natura allergica. Le esposizioni ripetute o intermittenti durante l'infanzia o nella prima età adulta contribuiscono ad aumentare l'incidenza di reazioni avverse ai farmaci da adulti.

PREVENZIONE

Evitare l'impiego del farmaco sospetto è di primaria importanza. Dovrebbe essere indossato un braccialetto di allerta medica che riporti le informazioni appropriate. Nella comunità medica, è stata sottolineata l'importanza di un uso appropriato degli antibiotici, per migliorare i risultati dei pazienti, ridurre la selezione di organismi resistenti e minimizzare la diffusione di organismi farmaco-resistenti. Un test sensibile e specifico per ogni farmaco sarebbe l'ideale. Purtroppo, test standardizzati non esistono, ad eccezione di quelli per la penicillina. La famiglia delle penicilline come antimicrobico è molto efficace nel trattamento di molteplici infezioni pediatriche. Pertanto limitare l'uso di tale famiglia, nel caso di una sospetta allergia a farmaci, può avere un esito indesiderabile.

Circa il 10% dei pazienti riferisce di essere allergico alle penicilline, ma dopo un'accurata valutazione, il 90% di questi pazienti è risultato tollerante al farmaco.

Una delle preoccupazioni più comuni nelle reazioni avverse ai farmaci è la reattività incrociata tra penicilline e cefalosporine. Nei bambini con una storia di allergia alle penicilline, è importante verificare precisamente la reale allergia attraverso i test cutanei, utilizzando sia i determinanti maggiori sia quelli minori. Se il test cutaneo per le penicilline è negativo, il rischio di reazioni allergiche alle cefalosporine è molto basso. Un test cutaneo positivo per le penicilline comporta invece l'impiego di una terapia antibiotica alternativa non cross-reagente, l'esecuzione di un'esposizione a dosi incrementali sotto adeguato monitoraggio verso la cefalosporina che si vuole utilizzare, oppure una desensibilizzazione nei confronti della cefalosporina in esame. Nei bambini con storia di allergia alla cefalosporina che richiedono l'impiego di un'altra cefalosporina può essere considerata l'esposizione a dosi crescenti di una cefalosporina con una differente catena laterale.

Letture consigliate

- Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *NEJM*. 2015;372(9):803–813.
- Du Toit G, Sayre PH, Roberts G, et al. Effect of avoidance on peanut allergy after early peanut consumption. *NEJM*. 2016;374:1435–1443.
- Greenberger P, Grammer L. Northwestern University allergy-immunology syllabus 2012: residents and students. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33(3):Suppl 1.
- Keeney GE, Gray MP, Morrison AK, et al. Dexamethasone for acute asthma exacerbations in children: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014;133(3):493–499.
- Leung DYM, Szefer SJ, Bonilla FA, et al. *Pediatric Allergy: Principles and Practice*. 3rd ed. Elsevier; 2015. National Heart, Lung, and Blood Institute and National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Full report 2007. NTH Publication No. 08–4051. U.S. Department of Health and Human Services: Bethesda, MD. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthdn.htm>.
- National Heart, Lung, and Blood Institute and National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Summary report 2007. NTH Publication No. 08–5846. U.S. Department of Health and Human Services: Bethesda, MD. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthsumm.pdf>.
- Pesek RD, Jones SM. Current and emerging therapies for IgE-mediated food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16(4):28.
- Schussler E, Kattan J. Allergen component testing in the diagnosis of food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(9):55.
- Shearer WT, Leung DYM. 2010 primer on allergic and immunologic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:S1–S2.
- Summary of the New Food Allergy Guidelines for Primary Care Physicians. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. January 2012.
- Williams HC. Atopic dermatitis. *NEJM*. 2005;352:2314–2324.
- Zuraw BL. Hereditary angioedema. *NEJM*. 2008;359:1027–1036.

PILLOLE PER I CLINICI

CAPITOLO 73

Valutazione

- Le reazioni di tipo I (ipersensibilità di tipo immediato) coinvolgono le immunoglobuline E (IgE) legate sulla superficie di mastociti e basofili. Il legame dell'antigene con que-

sti anticorpi, induce il rilascio di mediatori chimici come istamina, triptasi, leucotrieni e prostaglandine che inducono la manifestazione dei sintomi allergici con possibile evoluzione verso una sindrome severa come l'anafilassi.

- Le reazioni di tipo II (citotossicità anticorpale) avvengono quando gli anticorpi (IgM, IgG o IgA), legati agli antigeni di superficie delle cellule, causano l'attivazione del com-

plemento e, come effetto finale, la lisi cellulare o il rilascio di anafilotossine. Esempi di malattia di tipo II sono l'anemia emolitica e la sindrome di Goodpasture.

- Le reazioni di tipo III (da immunocomplessi) avvengono quando si formano complessi antigene-anticorpo che, depositandosi, causano danni a carico dei vasi e degli organi come milza, fegato e reni. La classica reazione di tipo III è la malattia da siero.
- Le reazioni di tipo IV (ipersensibilità ritardata) si manifestano quando le cellule T riconoscono gli antigeni espressi nel contesto del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II, attivando il rilascio di citochine. La dermatite da contatto all'ortica rappresenta un esempio di reazione di tipo IV da ipersensibilità ritardata.
- L'anamnesi, la storia familiare e l'esame obiettivo possono indicare l'esistenza di malattie allergiche nei pazienti.
- La rinite allergica, l'asma allergico e le allergie alimentari sono esempi di malattie atopiche coinvolgenti anticorpi IgE.
- Dei due metodi per la valutazione di IgE specifiche, il test cutaneo *in vivo* (percutanei o intradermici) è il metodo più sensibile. I test sierologici con saggio di immunofluorescenza sono utili in quei pazienti che non possono essere sottoposti a test cutanei come il dermatografismo o una dermatite estesa.
- La presenza di IgE specifiche non equivale a porre diagnosi di malattia allergica. Piuttosto, i risultati positivi devono essere correlati con l'anamnesi. Pertanto, effettuare test di screening per allergie multiple non è raccomandato.

CAPITOLO 74

Asma

- L'asma è caratterizzato da infiammazione e iperreattività delle vie aeree, causate dall'azione di molteplici tipologie cellulari, mediatori chimici e fattori chemiotattici. I sintomi tipici includono tosse, respiro sibilante, tachipnea e sensazione di oppressione toracica.
- La valutazione dei pazienti con asma dovrebbe includere l'anamnesi, la risposta al trattamento, la spirometria (>5 anni di età), test allergologici e radiografia del torace se necessario.
- Il trattamento dell'asma prevede numerosi interventi: profilassi ambientale, educazione del paziente e dei familiari, ridotta esposizione a sostanze irritanti aspecifiche come il fumo passivo, terapia farmacologica e vaccinazione antinfluenzale annuale.
- Per alleviare la broncostrizione delle vie aeree, i farmaci β_2 agonisti a breve durata d'azione, dovrebbero essere utilizzati al bisogno e/o prima dell'attività fisica.
- La terapia antinfiammatoria più efficace nel trattamento dell'asma persistente è costituita dai corticosteroidi inalatori, sottolineando l'importanza di raggiungere la dose minima necessaria per il controllo dei sintomi e minimizzare rischi e peggioramento della malattia.

- Tutti gli spray predosati devono essere somministrati mediante l'utilizzo di un distanziatore per massimizzare la quantità di farmaco che raggiunge le vie aeree.
- Per i pazienti con asma severo, possono essere necessarie terapie aggiuntive per raggiungere il trattamento ideale: terapia combinata con β_2 agonisti a lunga durata d'azione, anti-leucotrieni, teofillina, omalizumab e altri farmaci biologici, agenti anticolinergici, immunoterapia specifica e corticosteroidi orali.
- Il monitoraggio del picco di flusso e l'utilizzo di un piano d'azione scritto dell'asma può aiutare i pazienti e i loro familiari nel monitoraggio e nell'aderenza della terapia domiciliare.
- Le esacerbazioni asmatiche possono essere trattate con frequente somministrazione di broncodilatatori a breve durata d'azione e un ciclo di corticosteroidi sistemici. Talvolta nonostante questi interventi, può svilupparsi un stato di male asmatico che necessita di supplementazione di ossigeno, somministrazione continua di broncodilatatori, corticosteroidi endovenosi, monitoraggio dei gas ematici, magnesio solfato e ospedalizzazione.

CAPITOLO 75

Rinite allergica

- La rinite e la congiuntivite allergica sono malattie IgE-mediate che si manifestano in risposta ad aeroallergeni perenni o stagionali. Sintomi comuni includono: prurito nasale, starnuti, rinorrea acquosa, ostruzione nasale, lacrimazione, prurito oculare e iniezione congiuntivale.
- Come già descritto per l'asma, la terapia della rinocongiuntivite allergica prevede l'impiego di diverse modalità di trattamento: educazione, evitare allergeni responsabili, terapia farmacologica e immunoterapia.
- La classe di farmaci più efficace nel trattamento della rinite allergica sono i corticosteroidi intranasali. Quando utilizzati in maniera appropriata, questi spray sono efficaci e non hanno effetti sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Altri trattamenti includono antistaminici orali e nasali, decongestionanti orali e antileucotrieni.

CAPITOLO 76

Dermatite atopica

- La dermatite atopica è una malattia cronica ricorrente della cute, caratterizzata da prurito e infiammazione cutanea. La patogenesi è complessa e multifattoriale.
- Ristabilire la barriera cutanea è una modalità di trattamento importante così come il controllo del prurito, la riduzione dell'infiammazione e la minimizzazione dell'esposizione a stimoli trigger noti.
- Nelle dermatiti atopiche severe, il 30% dei pazienti può avere un'allergia alimentare scatenante; che può essere presente nel 15% di pazienti con dermatite moderata e in meno del 10% nelle forme lievi.

CAPITOLO 77

Orticaria, angioedema e anafilassi

- La fisiopatologia dell'orticaria è caratterizzata da edema del derma dovuto al rilascio di mediatori infiammatori da parte dei mastociti cutanei.
- L'angioedema è caratterizzato da edema che coinvolge i tessuti al di sotto del derma.
- Per orticaria acuta si intende un'orticaria che dura meno di 6 settimane, se si protrae per 6 settimane o più si definisce orticaria cronica. Un agente causale è più facilmente individuabile nei casi di orticaria acuta come alimenti, farmaci, punture d'insetto, infezioni, trasfusioni di sangue o contatto con sostanze. Nei casi di orticaria cronica, un'etiologia è più difficile da trovare e la maggior parte dei casi è di tipo idiopatico.
- L'orticaria fisica si caratterizza per la comparsa di lesioni in seguito a stimoli come il caldo, il freddo, l'esercizio fisico e la pressione.
- Ci sono due tipi di angioedema ereditario ed entrambi sono ereditati in maniera autosomica dominante. Il tipo I è la forma più frequente ed è causato da una ridotta produzione di C1 esterasi inibitore. Pazienti con angioedema di tipo II hanno normali livelli di C1 inibitore, ma la funzione è ridotta.
- Pazienti con angioedema ereditario e C1 inibitore normale manifestano sintomi analoghi alle forme di tipo I e II ma mostrano livelli e funzionalità normale del C1 inibitore.
- L'anafilassi è una sindrome caratterizzata da sintomi (generalmente vengono coinvolti due o più organi/sistemi) dovuti a una reazione di ipersensibilità di tipo I. Gli agenti responsabili sono numerosi.
- Le reazioni anafilattoidi si manifestano in seguito all'attivazione diretta e aspecifica dei mastociti e basofili mediante meccanismi non immunologici. Esempi includono reazioni a mezzi di contrasto radiografici e oppiacei.

CAPITOLO 78

Malattia da siero

- La malattia da siero è il prototipo delle reazioni di tipo III, dove gli anticorpi legano gli antigeni formando immunocomplessi che, precipitando, causano danno a carico dei vasi o degli organi. Sintomi classici includono febbre, artralgie, linfadenopatie e rash.

CAPITOLO 79

Allergie agli insetti

- L'ipersensibilità alle punture d'insetto riguarda le reazioni allergiche agli imenotteri, dei quali vi fanno parte api, vespe, calabroni e formiche di fuoco. Punture di insetti come cimice, cimice del letto, mosca nera e tafano, possono causare anafilassi.

- Pazienti di ogni età che abbiano storia di anafilassi dopo puntura di imenotteri e IgE specifiche positive beneficiano dell'immunoterapia specifica e dovrebbero avere sempre a disposizione adrenalina autoiniezzabile. Comunque pazienti di età inferiore a 16 anni, con storia di sintomatologia esclusivamente cutanea, non necessitano di effettuare test, immunoterapia o adrenalina, in quanto il rischio di manifestare reazioni avverse rischiose per la vita è basso.

CAPITOLO 80

Reazioni avverse ad alimenti

- Latte vaccino, uova, soia, grano, arachidi, nocciole, pesce a lisca e crostacei sono responsabili del 90% delle reazioni IgE-mediate nei bambini affetti da allergia alimentare.
- La positività dei test cutanei per alimenti o delle IgE sieriche specifiche da sole non identificano la presenza di una reattività clinica e devono essere interpretate nel contesto dell'anamnesi del paziente. Infatti la storia clinica dovrebbe indicare quale allergene alimentare testare, perché effettuare test a molteplici alimenti come strumento di screening ha un valore clinico molto ridotto ed è fortemente sconsigliato.
- Né test cutanei né test sierici possono predire la severità dell'allergia, né tantomeno la soglia richiesta per scatenare la reazione. Un test positivo per un alimento può essere interpretato solo come il rischio di manifestare una reazione allergica.
- Attualmente, il trattamento delle allergie alimentari è evitare l'assunzione dell'allergene alimentare e l'utilizzo di adrenalina autoiniezzabile in caso di ingestione accidentale e sintomi severi. Nuove modalità di trattamento sono attualmente in studio.
- Studi clinici indicano che anche in bambini con elevato rischio, l'introduzione precoce delle arachidi nella dieta riduce lo sviluppo di una allergia alle arachidi.

CAPITOLO 81

Reazioni avverse ai farmaci

- Reazioni avverse a farmaci di tipo prevedibile sono classificate in immunologiche e non immunologiche, di cui le prime sono meno comuni.
- Test cutanei standardizzati per reazioni dovute alle IgE sono disponibili per i determinanti delle penicilline ma non disponibili per molti altri farmaci. Test di provocazione ai farmaci e la desensibilizzazione possono essere un approccio appropriato in questo contesto.