

AGGIORNAMENTI

RIVISTE SINTETICHE

- CONSIDERAZIONI SULLA PATOGENESI DELLA
DERMATITE ATOPICA 85
Nicoletta Cassano - Gino Antonio Vena
- EOSINOFILI ED EOSINOFILIE: 94
Aspetti fisiopatologici, clinici e terapeutici
Carlo Lombardi
- ASPETTI ALLERGOLOGICI IN MEDICINA DEL LAVORO 103
III: Dermatite allergica da contatto, orticaria da contatto
Aurelia Carosso - Canzio Romano
- ASMA, RINITE, INFEZIONI E SPORT 116
Federica Gani - Alessandro Braida - Gianni Passalacqua - Carlo Lombardi - Massimo Landi - Gianenrico Senna

INTERVISTA

- GLI SCOPI E LE ATTIVITA' DELL'AAITO 126
La nuova Società Italiana di Allergologia
Intervista al Dr. Floriano Bonifazi di Paolo Falagiani

SELEZIONE BIBLIOGRAFICA a cura di Giuse Valcurone

- APPROFONDIMENTO NELLA CONOSCENZA E FUTURI SVILUPPI DELLA TERAPIA
DELLA PNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (COPD) 129
L. Fabbri - S. Rennard - A. Left - B. O'Connor
- RINITE ED ASMA IN RELAZIONE AI "MARKER" INFETTIVI NEGLI STATI UNITI 129
P.M. Matricardi - F. Rosmini - V. Panetta - L. Ferrigno - S. Bonini
- INCIDENZA E REMISSIONE DELL'ASMA: UNO STUDIO RETROSPETTIVO
SULLA STORIA NATURALE DELL'ASMA IN ITALIA 130
R. De Marco - F. Locatelli - I. Cerveri - M. Bugiani - A. Marinoni - G. Giammanco
- IMMUNOTERAPIA SPECIFICA: PRINCIPI E NOTE APPLICATIVE 130
P. Falagiani
- TASSI DI IMMUNOGLOBULINA A, TOTALI E ALLERGENE SPECIFICI NELLA SALIVA
IN RELAZIONE ALL'INSTAURARSI DELLA ALLERGIA NEI BAMBINI FINO A DUE ANNI DI ETA' 130
M.F. Böttcher - P. Häggström - B. Björkstén - C. Jenmalm
- MEDIATORI LIPIDICI PRESENTI NEL POLLINE POSSONO AGIRE COME
CHEMOATTRATTANTI E ATTIVATORI DI GRANULOCITI POLIMORFONUCLEATI 131
C. Traidi-Hoffmann - A. Kasche - T. Jakob - M. Huger - S. Plötz - I. Feussner - J. Ring - H. Behrendt
- STRESS MATERNO E DIFFERENZIAZIONE T-CELLULARE DEL SISTEMA IMMUNITARIO IN VIA
DI SVILUPPO E POSSIBILI IMPLICAZIONI PER LO SVILUPPO DELL'ASMA E DELLA ATOPIA 131
L.C. von Hertzen
- REATTIVITA' CROCIATA IMMUNOLOGICA TRA LE "LIPID TRANSFER PROTEINS" DA CIBI
DERIVANTI DA PIANTE BOTANICAMENTE NON CORRELABILI: 132
Uno studio clinico
R. Asero - G. Mistrello - D. Roncarolo - S. Amato - G. Caldironi - F. Barocci - R. Van Ree

| | |
|--|-----|
| LA SIT VERSO IL DER P PUO' PROTEGGERE VERSO LA SENSIBILIZZAZIONE DA LUMACHE? <i>P. Meglio - M. Plantamura - E. Arabito - P. Falagiani - A. Torre - P. Rossi</i> | 132 |
| ALLERGIA INSOLITA, IgE-MEDIATA VERSO L'ESCA PER PESCI <i>V. Di Rienzo - P. Falagiani - F. Frati - L. Sensi - F. Marcucci</i> | 133 |
| ALLERGIA ALL'ESCA PER PESCI <i>S. Tripodi - P. Falagiani - T. Perineli - F. Dell'Omo - A. Cristaldi</i> | 133 |

RUBRICHE

IMMUNOLOGIA

| | |
|---|-----|
| L'ANGOLO DELL'IMMUNOLOGO <i>A cura di Gianni Mistrello</i> | 134 |
|---|-----|

ALLERGIA

| | |
|--|-----|
| EPIDEMIOLOGIA DELLA RINITE ALLERGICA IN EUROPA <i>Marco Bruno</i> | 138 |
|--|-----|

VARIE

| | |
|---|-----|
| RUSSAMENTO E APNEE OSTRUTTIVE NEL SONNO <i>Giuseppe Caruso - Desiderio Passali</i> | 141 |
|---|-----|

LOFARMA NEWS

| | |
|------------------------|-----|
| UN AIUTO PER CHI RUSSA | 144 |
|------------------------|-----|

CONVEGNI CONGRESSI COMUNICAZIONI VARIE

NOTIZIE DAI CONGRESSI

| | |
|---|-----|
| Simposio Lofarma VACCINAZIONE ANTI ALLERGICA CON MONOIDE | |
| ◦ Nuove idee dalla vaccinazione antiallergica (<i>Paolo Falagiani</i>) | 146 |
| ◦ Dalla terapia alla prevenzione (<i>Sergio Del Giacco</i>) | 148 |
| ◦ Immunoterapia e rapporto costo-efficacia (<i>Edit Mohácsi</i>) | 150 |
| ◦ Impiego dell'immunoterapia nell'infanzia (<i>Lajos Kosa</i>) | 151 |
| ◦ Immunoterapia nelle malattie dermatoallergiche e nella allergia alimentare (<i>Noémi Bakos</i>) | 152 |

| | |
|--|-----|
| Simposio Lofarma IL MONOIDE: DALLA TEORIA ALLA CLINICA - DAM5 2002 | 153 |
|--|-----|

| | |
|--------------------------|-----|
| CALENDARIO DEI CONGRESSI | 155 |
|--------------------------|-----|

| | |
|--|-----|
| RECENSIONI a cura di Giuse Valcurone | 158 |
|--|-----|

| | |
|---|-----|
| QUESITI a cura di Paolo Falagiani | 160 |
|---|-----|

CONSIDERAZIONI SULLA PATOGENESI DELLA DERMATITE ATOPICA

NICOLETTA CASSANO* - GINO ANTONIO VENA°

* Istituto Dermatologico dell'Immacolata, IDI, IRCCS, Roma
° Dipartimento MIDIM, Unità di Dermatologia, Università degli Studi di Bari

RIASSUNTO

La dermatite atopica (DA) è una patologia cutanea particolarmente complessa, sia da un punto di vista clinico che eziopatogenetico. Sebbene siano stati compiuti notevoli progressi nell'individuazione dei meccanismi patogenetici della dermatite e dei suoi fattori favorenti e/o scatenanti, non è ancora possibile definire una eziologia certa e ciò, di conseguenza, ha importanti ripercussioni sulla disponibilità di test diagnostici e di trattamenti specifici.

Gli aspetti salienti nella patogenesi della DA sono rappresentati dalla disregolazione immunologica a carico dei linfociti, dalla presentazione dell'antigene mediata da IgE, dal reclutamento attivo di varie popolazioni cellulari (monociti, eosinofili, mastociti e basofili), dall'intervento di numerosi mediatori, e dalle alterazioni della barriera cutanea che condizionano l'elevata suscettibilità a stimoli esogeni. Anche le caratteristiche fisiopatologiche del prurito associato alla DA sono piuttosto complesse ed eterogenee.

Recenti studi hanno analizzato il ruolo dei cheratinociti sia come bersaglio del danno tissutale, tramite apoptosi indotta dai linfociti, che come cellule attivamente coinvolte nella produzione di mediatori dell'infiammazione. L'individuazione di autoanticorpi di tipo IgE diretti contro proteine intracellulari ha permesso di ipotizzare l'intervento di risposte autoimmuni.

PAROLE CHIAVE

Dermatite atopica - Patogenesi - Popolazioni cellulari - Infiammazione - Prurito - Fattori scatenanti.

Not. Allergol. 2002; 21: 85-93

Nelle ultime decadi si è registrato un progressivo aumento della frequenza della dermatite atopica (DA), da attribuire non solo al miglioramento dei criteri clinico-diagnostici e alla

sensibilizzazione dei pazienti di fronte a problemi dermatologici, ma verosimilmente anche alla presenza dilagante di fattori ambientali capaci di slantizzare la patologia (aumentata esposizione agli acari della polvere domestica e agli additivi alimentari, maggiore "indoor and outdoor air pollution") (1). Un altro fattore di rischio sarebbe rappresentato, al pari di quanto postulato per l'atopia respiratoria, dalla ridotta esposizione a comuni infezioni respiratorie nei primi mesi di vita (2).

Aspetti genetici

La DA è un'affezione geneticamente determinata, come si evince dall'elevata frequenza di una storia familiare (70% circa dei casi). Alcuni autori hanno segnalato l'insorgenza di iperreattività IgE-dipendente e di DA in soggetti non atopici in seguito a trapianto midollare da donatori atopici (3-5); inoltre, il trapianto midollare da donatore non atopico ha determinato la risoluzione della dermatite in un caso di sindrome di Wiskott-Aldrich (6). Tuttavia, non sembra esserci una significativa correlazione con particolari aplotipi HLA, e i dati disponibili sull'identificazione di geni implicati sono tuttora scarsi e controversi. Il gene codificante la subunità β del recettore ad alta affinità per le IgE (Fc ϵ RI) è stato individuato sul cromosoma 11q12-13 e sembra essere associato ad iperproduzione di IgE ed atopia respiratoria. Polimorfismi a carico di questo gene sono stati recentemente correlati anche alla DA (7), mentre altri autori negano un "linkage" con questo gene, riscontrandolo invece con una regione posta sul cromosoma 5q31 (8). Si ritiene ancora, pertanto, che l'ereditarietà della DA sia di tipo poligenico e che la sua espressività sia condizionata dalla concomitante influenza di fattori ambientali, soprattutto se attivi durante le epoche di vita infantile (1, 9).

Aspetti cellulari, immunologici ed infiammatori

Numerose cellule partecipano all'induzione e all'automantenimento dell'infiammazione della DA, attraverso un complesso network bioumorale mediato da citochine e da altri mediatori dell'infiammazione. Nella *tabella 1* sono elencate le principali molecole iperesprese dalle cellule coinvolte nella DA (10-26). Alcune di queste molecole risultano significativamente aumentate anche a livello serico, insieme a molecole di adesione, chemochine ed altre sostanze (*Tabella 2*), talora in modo direttamente proporzionale alla gravità clinica, ad indicare uno stato di attivazione sistemica (23, 27-40).

La DA presenta gli aspetti clinici ed istologici di una dermatite

Tabella 1: Principali molecole iperesprese dalle cellule coinvolte nella dermatite atopica

| CELLULA | MOLECOLA | SIGNIFICATO | BIBLIOGRAFIA |
|------------------------------|---|--|--------------|
| LINFOCITA T | CD3, CD4 (CD4/CD8 = 7:1) | Fenotipo T helper/inducer | 10,11 |
| | HLA-DR, CD25 (IL-2R) | Stato di attivazione | |
| | CD4-CD8 | Stato immaturo (timocita) | 12 |
| | CD30 (soprattutto in fase acuta) | Sottopopolazione Th2 | 13,14 |
| | CLA (in cellule Th2) | "Skin homing" | 15 |
| | CCR4 (CC chemokine receptor 4) | | 16 |
| | Ligando per il CD40 (in cellule memoria CD45RO+) | Legame a CD40 | 17 |
| CELLULA DI LANGERHANS | HLA-DR | Stato di attivazione | 11 |
| | CD36, CD1a, CD1b | Stato iperstimolatorio | 10 |
| | FcεRI | Presentazione dell'antigene IgE-dipendente | 18,19 |
| | | | |
| MONOCITA | FcεRI, CD23 (FcεRII) | Presentazione dell'antigene IgE-dipendente | 20, 21 |
| | CD23 | Rilascio mediatori | |
| | RFD1 | Presentazione dell'antigene (molecola espressa normalmente nei linfonodi) | |
| LINFOCITA B | CD23 | | 22,23 |
| | B7.2 (CD86) | Attivazione e produzione di IgE | |
| | CD80 | Correlazione con risposte | 24-26 |
| | CD40 | Th2-mediate | |

eczematosa sovrapponibili a quelli della dermatite allergica da contatto, la quale rappresenta una tipica risposta di ipersensibilità ritardata (RIR) ad antigeni applicati sulla cute. La DA è, però, una reazione cellulo-mediata *sui generis* (41). La caratterizzazione delle sottopopolazioni T-linfocitarie e la possibilità di riprodurre mediante test epicutanei con aeroallergeni le tipiche lesioni eczematose della DA ha fornito una nuova chiave di interpretazione. In altri termini, la DA non può essere considerata una dermatite soltanto endogena, ma anche un eczema esogeno. È stata anche coniata la definizione di "eczema atopico da contatto" per sottolineare questa particolare multifattorialità. Questo nuovo inquadramento della DA chiarisce anche un altro momento patogenetico di difficile interpretazione, e cioè il ruolo delle IgE. Un punto di raccordo nel "paradosso immunologico" della DA che chiarisce il legame tra reazione linfocitaria ed IgE è rappresentato dalla dimostrazione della presentazione dell'antigene IgE-mediata. Un nuovo impulso agli studi patogenetici della DA è emerso grazie all'avvento di sofisticate metodiche atte a caratterizzare l'infiltrato cellulare e grazie alla valutazione degli effetti terapeutici di alcuni farmaci sugli aspetti clinici, istologici ed immunologici. I farmaci in grado di

controllare la DA (corticosteroidi, ciclosporina A, tacrolimus, pimecrolimus, ed altri) modulano in modo variabile gli eventi infiammatori correlati alla DA, quali, ad esempio, attività presentante l'antigene, secrezione di citochine e mediatori, funzionalità e reclutamento dei linfociti e di altri leucociti, espressione di molecole di adesione.

Linfociti

È ben noto che nello status atopico esiste uno sbilanciamento funzionale delle sottopopolazioni dei T helper (Th) con una predominanza delle risposte Th2 a scapito di quelle Th1 (10). La ridotta funzionalità distrettuale dei Th1, caratterizzati dalla prevalente sintesi di IL-2 e IFN-γ e direttamente coinvolti nell'ipersensibilità di IV tipo, giustifica l'alterata RIR osservabile in corso di DA, come evidenziato dalla minore incidenza di sensibilizzazione da contatto spontanea e di quella indotta dal dinitroclorobenzene negli atopici rispetto ai non atopici, oltre che dall'aumentata suscettibilità nei confronti di agenti infettivi che normalmente reclutano la componente immune cellulo-mediata. La riduzione della sensibilizzazione da contatto, tra l'altro, sembra essere correlata alla gravità della dermatite.

Tabella 2: Marker sierici iperespressi nel siero di pazienti con dermatite atopica

| MARKER | SIGNIFICATO | BIBLIOGRAFIA |
|--|---|--------------|
| sIL-2R | Stato di attivazione dei linfociti | 27 |
| sCD30 | Appartenente a superfamiglia dei recettori per TNF Correlato a stato di attivazione dei linfociti Th2 | 28, 29 |
| sCD23 | Recettore a bassa affinità per le IgE (aumento proporzionale all'attività di malattia in presenza di bassi livelli di IgE, inversamente correlato in soggetti con iper-IgE) | 23 |
| sCD14 | Recettore espresso da monociti | 30 |
| ECP | Proteina citotossica prodotta dagli eosinofili | 31 |
| sICAM-1 sELAM-1 sVCAM-1 L-selectina | Molecole di adesione deputate al reclutamento di leucociti Correlazione con stato di attività di malattia ancora controverso (più affidabile probabilmente la sELAM-1) | 32 - 35 |
| MDC RANTES MCP-1 MIP-1beta Eotaxina | CC-chemochine, deputate al reclutamento di leucociti | 36, 37 |
| SCF, KIT | "Stem cell factor" e rispettivo recettore KIT (recettore transmembrana tirosina-chinasi dipendente) Essenziali per proliferazione e stimolazione di mastcellule | 38 |
| NO3 | Ruolo nell'induzione di vasodilatazione ed edema | 39 |
| TIMP-1 | "Tissue inhibitor of metalloproteinase"-1 (aumentato in fase di attività; correlazione con gravi segni di dermatite cronica, come lichenificazione e prurigo) | 40 |

Stesso significato assume il riscontro frequente di ipoanergia ai test intradermici a lettura ritardata, associata però ad una normale reattività dei T linfociti *in vitro* nei confronti degli stessi antigeni utilizzati nei test intradermici. Tale osservazione mostra chiaramente che il deficit funzionale linfocitario è limitato al distretto cutaneo (10).

L'anomalia a carico della RIR nei soggetti atopici non esclude peraltro l'insorgenza di dermatite allergica da contatto, promossa, oltre che dalle alterazioni della barriera epidermica, anche dalla massiva esposizione a topici sensibilizzanti (42). Ciò indica che la disregolazione immune dell'atopico non è assoluta. D'altro canto, si è osservato che in una fase tardiva la reazione cellulo-mediata della DA nei confronti di aeroallergeni presenta uno "switch" controelettore Th1 (43) e che gli atopici ed i non atopici rispondono al patch test con il nichel producendo un pattern citochinico similare (44). Tuttavia, per un "background" costituzionale o per altri motivi non meglio precisati, nell'atopico vi è una tendenza al reclutamento predo-

minante dei Th2, produttori di IL-4, IL-5 ed IL-10. La liberazione di IL-4 determina l'iperproduzione delle reagine IgE, che si riscontra in circa l'80% dei casi, e promuove l'espressione del recettore a bassa affinità per le IgE (CD23) sulle cellule di Langerhans e sui monociti. L'IL-5 induce la differenziazione e la proliferazione degli eosinofili, mentre l'IL-10 e la stessa IL-4 deprimono la funzionalità dei Th1.

Alcuni studi sperimentali hanno evidenziato che in condizioni di danno della barriera cutanea o in seguito al contatto con allergeni respiratori, due condizioni che chiaramente riproducono ciò che accade nella DA, si ottiene una reazione da contatto cutanea caratterizzata dall'intervento prevalente dei Th2 (45, 46).

Monociti

I leucociti mononucleati ed in particolare i monociti di pazienti atopici presentano livelli subnormali di adenosinmonofosfato ciclico (cAMP) in risposta ad agonisti stimolanti

l'adenilatocicliasi a causa dell'aumentata idrolisi del cAMP da parte della fosfodiesterasi (PDE) leucocitaria di tipo IV (47). L'esaltata attività della PDE negli atopici potrebbe essere responsabile dell'aumentato rilascio di istamina, della produzione spontanea di IgE, del richiamo di eosinofili, dell'esaltata produzione di prostaglandina PGE₂ da parte dei monociti e delle anomalie funzionali linfocitarie (10). L'iperfunzionalità della PDE è stata osservata anche a livello dei leucociti prelevati dal cordone ombelicale di figli di atopici (48), indicando pertanto che tale alterazione sia un disordine geneticamente determinato, piuttosto che una conseguenza della flogosi cronica. Tuttavia, la cAMP-PDE presenta livelli di attività estremamente variabili nell'ambito della popolazione affetta da DA, indipendentemente dal grado di severità (49). I monociti degli atopici risultano inoltre iperproduttori di IL-10 (inibente i Th1), oltre che di PGE₂ (50, 51). Quest'ultima sarebbe un fattore essenziale nello "switch" Th2 (52), poiché inibisce la sintesi di IFN- γ ed esalta in modo dose-dipendente quella di IL-4. Indipendentemente dalla presenza della PGE₂, il difetto di funzionalità dei Th1 potrebbe comunque essere intrinseco.

Cellule di Langerhans

La cellula di Langerhans assume un ruolo chiave nel realizzare la particolare "reattività" del paziente con DA. Nelle cute affetta tali cellule, aumentate di numero, presentano un fenotipo di tipo iperstimolatorio (*Tabella 1*) nei confronti dei linfociti T autologhi, talora in grado di attivarli anche in assenza apparente di antigene. Si è postulata anche l'eventualità di una condizione autoreattiva legata alla presentazione di peptidi self da parte delle cellule di Langerhans.

Esse, inoltre, esprimono il recettore Fc ϵ RI, mediante il quale la presentazione dell'antigene ai linfociti T risulta molto più facilitata rispetto a quella convenzionale. La modalità di presentazione IgE-dipendente potrebbe stimolare direttamente i Th2, automantenendo così la sintesi di IgE specifiche e l'espressione del recettore per le IgE su alcune cellule e perpetuando quindi il circolo vizioso (10). In altri casi la cellula di Langerhans sarebbe particolarmente reattiva in virtù del legame ad un superantigene, provocando in tal modo l'attivazione policlonale delle cellule T (53).

Eosinofili

A lungo controverso è stato il ruolo attribuito agli eosinofili nella patogenesi della DA. Sono in realtà cellule effettrici della reazione infiammatoria altamente tossiche, dal momento che rilasciano abbondanti quantità di composti ossidanti, mediatori proflogogeni e proteine citotossiche (54, 55). Non sempre si osservano nei preparati istologici in corso di DA, forse perché vanno rapidamente incontro a degranulazione; tuttavia il loro intervento è indirettamente svelato dal riscontro immunostochimico nella cute lesionale delle proteine citotossiche da loro rilasciate, MBP, EDN ed ECP. Il patch test con inalanti e la riproduzione della "late-phase reaction" in soggetti atopici confermano la loro comparsa a distanza di alcune ore. L'ECP prodotta dagli eosinofili potrebbe mediare il danno dei cheratinociti, l'inibizione dei Th1 ed il rilascio di istamina da parte delle mastcellule (54); si è dimostrato, inoltre, che l'ECP sierica rappresenta un affidabile marker di attività della DA (31).

Mastociti e basofili

Essenziali nella elicitazione della flogosi, i mastociti ed i basofili degli atopici mostrano un'accentuata "releasability", probabilmente indotta dai bassi livelli intracellulari di cAMP (10). I granulociti basofili rappresentano una componente importante dell'infiltrato nella cute lesionale. Recentemente si è dimostrato che i livelli di "stem cell factor" e del suo recettore, essenziali per la proliferazione e la stimolazione delle mastcellule, sono significativamente aumentati nel siero di pazienti con DA (38). La sensibilità dei mastociti all'azione dei neuropeptidi potrebbe in parte giustificare l'influenza dei fattori neuropsichici sul decorso della dermatite (56). I neuropeptidi inoltre presentano un potenziale patogenetico rilevante, considerando gli effetti che possono esercitare sul rilascio di citochine, sulla risposta vascolare e sulla cronicizzazione della reazione infiammatoria.

Altri eventi correlati all'infiammazione Reclutamento dei leucociti

Il reclutamento dei leucociti nel sito di flogosi è mediato dall'espressione di molecole di adesione sulla superficie endoteliale e dall'intervento di fattori chemiotattici come le chemochine. Si è riscontrato l'incremento a livello sierico di alcune molecole di adesione e chemochine (*Tabella 2*). La sovraespressione di molecole di adesione a livello dell'endotelio vascolare interessa non solo la cute lesionale, ma anche quella apparentemente sana (57, 58).

Anche l'espressione di ICAM-1 sui cheratinociti è talora esaltata; la contemporanea assenza di HLA-DR sulla superficie cheratinocitaria (10) indica che l'espressione di ICAM-1 è IFN- γ -indipendente.

Stress ossidativo

Lo stress ossidativo sembra assumere una funzione importante nel determinismo della DA, sia come processo naturalmente legato alla reazione infiammatoria, sia come meccanismo di amplificazione ed automantenimento della stessa. Non si può escludere che esso sia altresì scatenato in risposta all'aggressione di agenti nocivi esogeni, fisici, chimici o microbici, particolarmente favorita a causa delle profonde alterazioni della barriera epidermica. In corso di DA si è evidenziato un aumento di composti ossidanti, in particolare di anione superossido, rilasciato in grande quantità dai monociti (59); fonte di molecole ossidanti potrebbero essere anche gli eosinofili.

Il danno ossidativo si esprime soprattutto attraverso la perossidazione dei lipidi di membrana, con gravi conseguenze a carico del tessuto sede di flogosi. Livelli elevati di lipoperossidi sono stati riscontrati nella cute e nel siero di soggetti affetti da DA (60).

D'altra parte, si è rilevato il deficit di vari composti antiossidanti: glutatione-perossidasi, selenio, vitamina E, ubiquinolone ed acido urocanico (60, 61). L'esagerato metabolismo ossidativo potrebbe essere riconducibile alle alterazioni a carico del cAMP e della PDE.

Apoptosi e cheratinociti

Un concetto molto importante che si è da poco affacciato nel contesto della patogenesi della DA riguarda l'apoptosi cellulare. L'espressione di Fas è stata riscontrata sia nei linfociti sia nei cheratinociti. Tuttavia, i linfociti non subiscono apoptosi in

quanto protetti dall'azione di alcune citochine (IL-2, IL-4 e IL-15) e di proteine della matrice extracellulare (fibronectina e transferrina). I cheratinociti invece vanno facilmente incontro ad apoptosi, ad opera del "Fas-ligand" solubile o espresso sulla superficie dei linfociti (17). I cheratinociti inoltre sono tutt'altro che semplici target del danno tissutale, ma anzi contribuiscono attivamente all'infiammazione, rilasciando ingenti quantità di citochine e chemochine (62).

Autoimmunità

Recenti osservazioni depongono per l'intervento di una risposta autoimmune in alcune forme di DA (63). Sono stati isolati autoanticorpi di tipo IgE diretti contro proteine intracellulari epidermiche, il cui ruolo patogenetico è ancora sconosciuto. Processi autoimmuni possono essere tra l'altro innescati da superantigeni, che sono capaci di stimolare la proliferazione di cloni di cellule T autoreattive e la sintesi autoanticorpale da parte delle cellule B (64).

Alterazioni della barriera cutanea

La cute dei pazienti con DA è notoriamente xerotica ed altamente suscettibile all'azione di fattori esogeni irritanti (62). Alla base delle alterate funzioni della barriera cutanea esisterebbe un'anomalia del metabolismo lipidico, con riduzione degli acidi grassi poliinsaturi (PUFA) e della conversione dell'acido linoleico ad acido γ -linoleico. Alcuni studi, smentiti però da altri, suggeriscono il possibile beneficio apportato dalla somministrazione di acido γ -linoleico (65).

I PUFA intervengono nella biosintesi di eicosanoidi e controllano l'integrità e la fluidità delle membrane; a livello cutaneo, essi modulano la proliferazione cheratinocitaria, la funzione di barriera e la risposta immune. Il deficit di PUFA potrebbe essere a sua volta accentuato dalla concomitante presenza di stress ossidativo. Nello strato corneo si è rilevata la carenza selettiva di ceramidi che appare direttamente connessa alla xerosi (66). Indipendentemente dall'apporto di frazioni lipidiche specifiche, si è dimostrato che l'uso di emollienti, oltre che contrastare la secchezza cutanea, ha un ruolo preventivo e terapeutico fondamentale, esercitando un'importante attività "steroid-sparing" (67-69).

Prurito

Il prurito riveste un significato cruciale nella DA, dal momento che rappresenta un evento primario oltre che un criterio diagnostico maggiore. E' ben noto, inoltre, che il circolo vizioso prurito/grattamento crea i presupposti per la riacutizzazione o la cronicizzazione delle manifestazioni cliniche, attraverso vari possibili meccanismi: danno della barriera epidermica, sovrainfezione microbica, peggioramento della xerosi e della permeabilità a sostanze irritanti, lichenificazione con conseguente aumento di densità delle terminazioni nervose e delle mastcellule. Non di rado, i pazienti lamentano una sintomatologia più o meno diffusa ("itchy skin"), indipendente dalla presenza di eczema attivo, che si *slatentizza* spesso dopo esposizione a stimoli vari verso cui la cute atopica mostra una bassa soglia di reattività (alta temperatura ambientale, indumenti di lana, irritanti chimici, detersione incongrua).

Il prurito della DA è stato e continua ad essere oggetto di numerosi studi. E' verosimile che il prurito della DA sia di natura multifattoriale (70). Il ruolo dell'istamina è tuttora controverso, sebbene le opinioni recenti tendano ad escludere una funzione primaria dell'amina. Ulteriori meccanismi patogenetici sono stati pertanto presi in considerazione (Tabella 3).

Il controllo del prurito è di fondamentale importanza, anche perché da esso può scaturire la comparsa o il peggioramento delle lesioni eczematose in seguito al grattamento. A tal scopo è essenziale il ricorso a misure preventive aspecifiche, atte ad eliminare o a minimizzare il contatto con gli stimoli scatenanti e a ridurre la xerosi, o eventualmente a misure farmacologiche dirette a ridurre l'infiammazione. Anche il ruolo degli antistaminici anti-H1 è ancora poco chiaro. Infatti, in maniera piuttosto sorprendente, mancano dei dati conclusivi sulla reale efficacia degli antistaminici orali nella DA, pur essendo frequentemente prescritti nella pratica clinica (71). Non è ancora chiaramente dimostrata l'utilità della sedazione e delle proprietà antinfiammatorie degli antistaminici sul controllo del prurito della DA (72, 73).

Principali fattori scatenanti Sostanze irritanti

L'elevata suscettibilità a sostanze irritanti è attribuibile alle

Tabella 3: Possibili meccanismi coinvolti nel prurito associato alla dermatite atopica

- Xerosi con importanti anomalie della barriera idrolipidica
- Mediatori: istamina (?), neuropeptidi, acetilcolina, peptidi oppioidi, prostaglandine (?)
- Fattori nervosi:
 - alterata processazione centrale
 - disfunzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene
 - aumentata espressione di neurotrofina-4 a livello cheratinocitario
 - aumentata densità di terminazioni nervose, positive ad acetilcolinesterasi, attorno alle ghiandole sudorali nella cute non lesionale
- Fattori immuni (citochine da cellule mononucleari)
- Fattori correlati alla flogosi
- Aumento della densità di terminazioni nervose e mastcellule in sede di lichenificazione

peculiari alterazioni della barriera epidermica. Non c'è da stupirsi, quindi, se circa l'80% delle forme professionali di dermatite delle mani riguarda soggetti atopici (74). Esempi paradigmatici a conferma dell'estrema reattività cutanea dell'atopico sono rappresentati dall'intolleranza alla lana, dalla suscettibilità all'azione dei solventi dei lipidi (inclusi i saponi), dei disinfettanti e delle numerose sostanze irritanti presenti in ambito occupazionale (75).

Alimenti

Tuttora dibattuta è la funzione che i fattori alimentari esercitano nella genesi della DA. Il riscontro di IgE specifiche contro un alimento non implica necessariamente che esso agisca da fattore scatenante l'eczema. Infatti, la DA non è assolutamente una risposta di ipersensibilità immediata, anche se le due condizioni possono coesistere in virtù della peculiare reattività e delle caratteristiche immunologiche dell'atopico.

In soggetti sensibilizzati ad alcuni alimenti si è evidenziata la comparsa di un rash morbilliforme dopo ingestione dell'allergene, cui hanno fatto seguito, dopo ripetute esposizioni, le tipiche manifestazioni della DA (76). L'esacerbazione della dermatite eczematosa da parte degli alimenti è stata però attestata solo in una minoranza di casi, per lo più rappresentati da pazienti in età infantile. Il ruolo dei fattori alimentari è stato maggiormente chiarito dall'osservazione di reazioni cellulomediante ritardate scatenate da alimenti, elicetabili attraverso test epicutanei e test di trasformazione linfoblastica (77, 78).

Recentemente, in bambini affetti da DA, si è notata l'associazione con un concomitante stato di infiammazione intestinale, secondario a reazioni nei confronti di alimenti e rilevato dall'incremento dei livelli fecali di $\alpha 1$ -antitripsina, ECP e TNF- α (79). È altresì possibile che ciò determini un aumento nella permeabilità intestinale alle macromolecole proteiche. Allo stesso risultato può condurre il deficit di IgA talvolta associato a DA infantile.

L'eliminazione di potenziali allergeni dall'alimentazione materna durante gravidanza ed allattamento e da quella del neonato ha portato a risultati dubbi e discordi, non confermando in taluni casi un ruolo protettivo a lungo termine (1). Altrettanto controverso è il valore delle diete di eliminazione nella gestione della DA. Quel che è certo è il fatto che una simile procedura va adottata, in maniera comunque mirata e bilanciata, solo qualora sia ben attestata la rilevanza clinica del fattore alimentare, per scongiurare il rischio di uno sbilanciamento nell'apporto nutrizionale, che potrebbe risultare nocivo soprattutto in tenera età.

Aeroallergeni

Anche per gli aeroallergeni, soprattutto per gli acari della polvere, si è prospettata la presentazione IgE-mediata da parte delle cellule di Langerhans come *primum movens* all'innesco della reazione cutanea. Si può elicetare in alcuni casi la risposta ritardata nei confronti degli aeroallergeni tramite patch tests con una positività di risposta variabile a seconda delle diverse casistiche (80, 81). Per quanto l'esecuzione degli "atopy patch tests" non sia ancora ben definita in termini di metodologia e significato diagnostico (1, 82), essi possono rappresentare al momento un utile ed interessante modello sperimentale *in vivo* per lo studio degli eventi cellulari della DA (83). Come è noto, gli acari prosperano in ambienti chiusi, piuttosto umidi e con temperature di circa 17-24°C, soprattutto se sono presenti tappeti

o moquettes. Si è ipotizzato che l'associazione tra DA ed elevata densità degli acari dipenda dalla quantità e dalla particolare composizione lipidica delle squame (di cui si nutrono gli acari) nei pazienti atopici (84). Altri aeroallergeni incriminati, pur se meno frequentemente rispetto ai dermatofagoidi, sono i pollini, ed allergeni presenti in muffe o nella forfora umana. A conferma della rilevanza patogenetica degli aeroallergeni, giungono osservazioni a favore dell'utilità dell'immunoterapia specifica, compresa quella di più recente introduzione per via sublinguale (85).

Agenti infettivi

Lo *Staphylococcus aureus* è stato isolato dalla cute lesionale in circa il 90% dei pazienti affetti da DA (86). Tra i vari prodotti di derivazione batterica, particolare interesse suscitano i superantigeni, tra cui le esotossine, come maggiori candidati al ruolo di fattori scatenanti. Il superantigene viene presentato, senza preliminare processazione, in maniera MHC-non ristretta, reclutando ed attivando numerosi cloni linfocitari. Tale modalità di risposta sarebbe compatibile con il riscontro di cellule di Langerhans iperstimolatorie ed autoreattive segnalato da alcuni autori (53, 64). La cronica esposizione alle esotossine stafilococciche può contribuire alla ridotta RIR (87). La responsabilità dello *Staphylococcus aureus* nello scatenamento della DA potrebbe essere almeno in parte avvalorata dall'efficacia dei trattamenti antibiotici topici o sistemici in taluni casi (75).

Tuttora dubbio è il ruolo del *Pityrosporum ovale*, sebbene in alcuni pazienti siano state descritte reazioni di tipo immediato e ritardato nei confronti del micete (88, 89).

Altri fattori

È ben conosciuto l'effetto aggravante che lo stress o i disturbi della sfera psichica esercitano sul decorso della DA. D'altra parte, la stessa è a sua volta fonte di disagio e di ansia nel paziente, a causa della presenza di prurito e di possibili ripercussioni sulla qualità di vita.

I bambini, tra l'altro, possono vivere inconsciamente la dermatite come un mezzo per scaricare le situazioni conflittuali o per manipolare il proprio rapporto con i genitori; a loro volta, la personalità dei genitori può condizionare indirettamente il decorso della DA, ad esempio, interpretando e mettendo in pratica scorrettamente i consigli terapeutici e le norme preventive (75). Il grattamento può inoltre divenire un riflesso automatico ed un gesto coercitivo, spingendo la sintomatologia verso un inesorabile circolo vizioso. La stessa sintomatologia pruriginosa dell'atopico è quella che risente probabilmente più di altre dermatopatie dell'influenza di fattori neuropsichici.

È altrettanto noto che la DA è particolarmente sensibile ai fattori climatici (41). In genere peggiora durante le stagioni invernali o primaverili/autunnali, per migliorare durante la stagione estiva, ad eccezione dei rari casi di "photosensitive" DA che presentano una riesacerbazione estiva. Differenti fattori possono essere alla base dell'effetto del clima: concentrazione di alcuni antigeni, sudorazione, esposizione ai raggi UV, livello di umidità, frequenza delle infezioni respiratorie, azione cheratolitica dei bagni al mare.

In ultimo, è descritta una possibile correlazione con l'assetto ormonale, come suggeriscono alcuni casi con fluttuazione dell'attività di malattia in dipendenza delle fasi del ciclo mestruale, ma non esistono per ora dei dati conclusivi al riguardo (75).

Bibliografia

- 1) Rothe MJ., Grant-Kels JM. - Atopic dermatitis: An update. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 1-13.
- 2) Kilpi T., Kero J., Jokinen J. et al. - Common respiratory infections early in life may reduce the risk of atopic dermatitis. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 620-6.
- 3) Saarinen UM. - Transfer of latent atopy by bone marrow transplantation? A case report. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 196-200.
- 4) Agosti JM., Sprenger JD., Lum LG. et al. - Transfer of allergen-specific IgE-mediated hypersensitivity with allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1988; 319: 1623-8.
- 5) Bellou A., Kanny G., Fremont S. et al. - Transfer of atopy following bone marrow transplantation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78: 513-6.
- 6) Saurat JH. - Eczema in primary immune deficiencies. Clues to the pathogenesis of atopic dermatitis with special reference to the Wiskott Aldrich syndrome. *Acta Derm Venereol* 1985; suppl 114: 125-8.
- 7) Cox HE., Moffatt MF., Faux JA. et al. - Association of atopic dermatitis to the beta subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor. *Br J Dermatol* 1998; 138: 182-7.
- 8) Forrest S., Dunn K., Elliott K. et al. - Identifying genes predisposing to atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 1066-70.
- 9) Diepgen TL., Blettner M. - Analysis of familial aggregation of atopic eczema and other atopic diseases by odds ratio regression models. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 977-81.
- 10) Cooper KD. - Atopic dermatitis: Recent trends in pathogenesis and therapy. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 128-37.
- 11) Lugovic L., Lipozenovic J., Jakic-Razumovic J. - Atopic dermatitis: immunophenotyping of inflammatory cells in skin lesions. *Int J Dermatol* 2001; 40: 489-94.
- 12) Bang K., Lund M., Wu K. et al. - CD4+ CD8+ (thymocyte-like) T lymphocytes present in blood and skin from patients with atopic dermatitis suggest immune dysregulation. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1140-7.
- 13) Caproni M., Bianchi B., D'Elios MM. et al. - In vivo relevance of CD30 in atopic dermatitis. *Allergy* 1997; 52: 1063-70.
- 14) Dummer W., Rose C., Brocker EB. - Expression of CD30 on T helper cells in the inflammatory infiltrate of acute atopic dermatitis but not of allergic contact dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1998; 290: 598-602.
- 15) Teraki Y., Hotta T., Shiohara T. - Increased circulating skin-homing cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA)+ type 2 cytokine-producing cells, and decreased CLA+ type 1 cytokine-producing cells in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 373-8.
- 16) Wakugawa M., Nakamura K., Kakinuma T. et al. - CC chemokine receptor 4 expression on peripheral blood CD4+ T cells reflects disease activity of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 188-96.
- 17) Akdis M., Trautmann A., Klunker S. et al. - Cytokine network and dysregulated apoptosis in atopic dermatitis. *Acta Odontol Scand* 2001; 59: 178-82.
- 18) Jurgens M., Wollenberg A., Hanau D. et al. - Activation of human epidermal Langerhans cells by engagement of the high affinity receptor for IgE, Fc epsilon RI. *J Immunol* 1995; 155: 5184-9.
- 19) Klubal R., Osterhoff B., Wang B. et al. - The high-affinity receptor for IgE is the predominant IgE-binding structure in lesional skin of atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 336-42.
- 20) Buckley C., Rustin MH., Ivison C. et al. - Differentiation and CD23 expression of peripheral blood monocytes in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1995; 133: 757-63.
- 21) Takenaka M., Tanaka Y., Anan S. et al. - High affinity IgE receptor-mediated prostaglandin E2 production by monocytes in atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 108: 247-53.
- 22) Nakamura K., Okubo Y., Minami M. et al. - Phenotypic analysis of CD23+ peripheral blood mononuclear cells in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1991; 125: 543-7.
- 23) De Pità O., Paradisi M., Ruffelli M. et al. - Atopic dermatitis in children: CD23 as a marker of the disease. *Eur J Pediatr Dermatol* 1995; 1: 19-24.
- 24) Jirapongsananuruk O., Hofer MF., Trumble AE. et al. - Enhanced expression of B7.2 (CD86) in patients with atopic dermatitis: a potential role in the modulation of IgE synthesis. *J Immunol* 1998; 160: 4622-7.
- 25) Oberwalleney G., Henz BM., Worm M. - Expression and functional role of co-stimulatory molecules in CD40+IL-4-stimulated B cells from atopic and non-atopic donors. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 287-91.
- 26) Paterson RL., Lack G., Domenico JM. et al. - Triggering through CD40 promotes interleukin-4-induced CD23 production and enhanced soluble CD23 release in atopic disease. *Eur J Immunol* 1996; 26: 1979-84.
- 27) Wuthrich B., Joller-Jemelka H., Helfenstein U. et al. - Levels of soluble interleukin-2 receptors correlate with the severity of atopic dermatitis. *Dermatologica* 1990; 181: 92-7.
- 28) Frezzolini A., Paradisi M., Ruffelli M. et al. - Soluble CD30 in pediatric patients with atopic dermatitis. *Allergy* 1997; 52: 106-9.
- 29) Bengtsson A., Holm L., Back O. et al. - Elevated serum levels of soluble CD30 in patients with atopic dermatitis. *Clin Exp*

Immunol 1997; 109: 533-7.

30)Wuthrich B., Kagi MK., Joller-Jemelka H. - Soluble CD14 but not interleukin-6 is a new marker for clinical activity in atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1992; 284: 339-42.

31)Czech W., Krutmann J., Schopf E. et al. - Serum eosinophil cationic protein (ECP) is a sensitive measure for disease activity in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1992; 126: 351-5.

32)Kowalick L., Kleinheinz A., Neuber K. et al. - Elevated serum levels of soluble adhesion molecules ICAM-1 and ELAM-1 in patients with severe atopic eczema and influence of UVA1 treatment. *Dermatology* 1995; 190: 14-8.

33)Yamashita N., Kaneko S., Kouro O. et al. - Soluble E-selectin as a marker of disease activity in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 410-6.

34)Koide M., Furukawa F., Tokura Y. et al. - Evaluation of soluble cell adhesion molecules in atopic dermatitis. *J Dermatol* 1997; 24: 88-93.

35)Shimada Y., Sato S., Hasegawa M. et al. - Elevated serum L-selectin levels and abnormal regulation of L-selectin expression on leukocytes in atopic dermatitis: soluble L-selectin levels indicate disease severity. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 163-8.

36)Kaburagi Y., Shimada Y., Nagaoka T. et al. - Enhanced production of CC-chemokines (RANTES, MCP-1, MIP-1alpha, MIP-1beta, and eotaxin) in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 2001; 293: 350-5.

37) Hossny E., Aboul-Magd M., Bakr S. - Increased plasma eotaxin in atopic dermatitis and acute urticaria in infants and children. *Allergy* 2001; 56: 996-1002.

38)Kanbe T., Soma Y., Kawa Y. et al. - Serum levels of soluble stem cell factor and soluble KIT are elevated in patients with atopic dermatitis and correlate with the disease severity. *Br J Dermatol* 2001; 144: 1148-53.

39)Taniuchi S., Kojima T., Hara Mt K. et al. - Increased serum nitrate levels in infants with atopic dermatitis. *Allergy* 2001; 56: 693-5.

40) Katoh N., Hirano S., Suehiro M. et al. - Increased levels of serum tissue inhibitor of metalloproteinase-1 but not metalloproteinase-3 in atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 2002; 127: 283-8.

41)Cassano N. - Dermatite atopica. In: *Angelini G, Vena GA (Eds). Dermatologia professionale e ambientale. Vol. 3. Brescia, ISED, 1999, p. 915-37.*

42)Lammintausta K., Kalimo K., Fagerlund VL. - Patch test reactions in atopic patients. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 234-40.

43)Thepen T., Langeveld-Wildschut EG., Bihari IC. et al. - Biphasic response against aeroallergen in atopic dermatitis showing a switch from an initial TH2 response to a TH1 response in situ: An immunocytochemical study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 828-37.

44)Szepietowski JC., McKenzie RC., Keohane SG. et al. - Atopic and non-atopic individuals react to nickel challenge in

a similar way. A study of the cytokine profile in nickel-induced contact dermatitis. *Br J Dermatol* 1997; 137: 195-200.

45)Kondo H., Ichikawa Y., Imokawa G. - Percutaneous sensitization with allergens through barrier-disrupted skin elicits a Th2-dominant cytokine response. *Eur J Immunol* 1998; 28: 769-79.

46)Dearman RJ., Basketter DA., Kimber I. - Characterization of chemical allergens as a function of divergent cytokine secretion profiles induced in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1996; 138: 308-16.

47)Grewe SR., Chan SC., Hanifin JM. - Elevated leukocyte cyclic AMP-phosphodiesterase in atopic disease: A possible mechanism for cyclic AMP-agonist hyporesponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 452-7.

48)Heskel NS., Chan SC., Thiel ML. et al. - Elevated umbilical cord blood leukocyte cyclic adenosine monophosphate-phosphodiesterase activity in children with atopic parents. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 422-6.

49)Sawai T., Ikai K., Uehara M. - Elevated cyclic adenosine monophosphate phosphodiesterase activity in peripheral blood mononuclear leucocytes from children with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1995; 132: 22-4.

50)Ohmen JD., Hanifin JM., Nickloff BJ. et al. - Overexpression of IL-10 in atopic dermatitis: Contrasting cytokine patterns with delayed-type hypersensitivity reactions. *J Immunol* 1995; 154: 1956-63.

51)Chan SC., Kim J-W., Henderson WR. et al. - Altered prostaglandin E2 regulation of cytokine production in atopic dermatitis. *J Immunol* 1993; 151: 3345-52.

52)Hanifin JM., Chan SC. - Monocyte phosphodiesterase abnormalities and dysregulation of lymphocyte function in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 84-8.

53)Leung DYM., Travers JB., Norris DA. - The role of superantigens in skin disease. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 37-42.

54)Leiferman KM. - A current perspective on the role of eosinophils in dermatologic diseases. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 1101-12.

55)Kapp A. - The role of eosinophils in the pathogenesis of atopic dermatitis - Eosinophil granule proteins as markers of disease activity. *Allergy* 1993; 48: 1-5.

56)Scholzen T., Armstrong CA., Bunnnett NW. et al. - Neuropeptides in the skin: interactions between the neuroendocrine and the skin immune systems. *Exp Dermatol* 1998; 7: 81-96.

57)de Vries IJ., Langeveld-Wildschut EG., van Reijnsen FC. et al. - Adhesion molecule expression on skin endothelia in atopic dermatitis: effects of TNF-alpha and IL-4. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 461-8.

58)Jung K., Linse F., Heller R. et al. - Adhesion molecules in atopic dermatitis: VCAM-1 and ICAM-1 expression is increased in healthy-appearing skin. *Allergy* 1996; 51: 452-60.

- 59) Polla BS., Ezekowitz RA., Leung DYM. - Monocytes from patients with atopic dermatitis are primed for superoxide production. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 545-51.
- 60) Fuchs J. - Oxidative injury in dermatopathology. Springer Verlag, Berlin, 1992.
- 61) Passi S., Guarnieri D., De Luca C. et al. - Stress ossidativo in pazienti affetti da dermatite atopica. *Chron Derm* 1997; 7: 635-46.
- 62) Pastore S., Mascia F., Giustizieri ML. et al. - Pathogenetic mechanisms of atopic dermatitis. *Arch Immunol Ther Exp* 2000; 48: 497-504.
- 63) Muro Y. - Autoantibodies in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2001; 25: 171-8.
- 64) Jappe U. - Superantigens and their association with dermatological inflammatory diseases: facts and hypotheses. *Acta Derm Venereol* 2000; 80: 321-8.
- 65) Horrobin DF. - Essential fatty acid metabolism and its modification in atopic eczema. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (1 Suppl): 367-72S.
- 66) Hara J., Higuchi K., Okamoto R. et al. - High-expression of sphingomyelin deacylase is an important determinant of ceramide deficiency leading to barrier disruption in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 406-13.
- 67) Lucky AW., Leach AD., Laskarzewski P. et al. - Use of an emollient as a steroid-sparing agent in the treatment of mild to moderate atopic dermatitis in children. *Pediatr Dermatol* 1997; 14: 321-4.
- 68) Vena GA., Cassano N., Mastrolonardo M. et al. - Management of some inflammatory dermatoses with a cosmetic preparation containing antioxidant/antiinflammatory agents. *G Ital Dermatol Venereol* 1998; 133: 373-80.
- 69) Cassano N., Amoroso A., Masci S. et al. - Valutazione degli effetti "steroid-sparing" di Xanthena® crema in pazienti affetti da dermatite atopica lieve/moderata. *Dermatologia, in corso di stampa*.
- 70) Calsolaro M., Cassano N., Nettis E. et al. - Fisiopatologia del prurito. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2000; 54: 109-20.
- 71) Klein PA., Clark RA. - An evidence-based review of the efficacy of antihistamines in relieving pruritus in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1522-5.
- 72) Behrendt H., Ring J. - Histamine, antihistamines and atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 1990; 20 (Suppl. 4): 25-30.
- 73) Hanifin JM. - The role of antihistamines in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 666-9.
- 74) Rystedt I. - Work-related hand eczema in atopics. *Contact Dermatitis* 1985; 12: 164-71.
- 75) Morren MA., Przybilla B., Bamelis M. et al. - Atopic dermatitis: Triggering factors. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 467-73.
- 76) Goldenhersh MA. - Atopic dermatitis and food hypersensitivity. *N Engl J Med* 1990; 322: 274.
- 77) Kondo N., Fukutomi O., Agata H. et al. - Proliferative responses of lymphocytes to food antigens are useful for detection of allergens in nonimmediate types of food allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1997; 7: 122-6.
- 78) Kekki OM., Turjanmaa K., Isolauri E. - Differences in skin-prick and patch-test reactivity are related to the heterogeneity of atopic eczema in infants. *Allergy* 1997; 52: 755-9.
- 79) Majamaa H., Miettinen A., Laine S. et al. - Intestinal inflammation in children with atopic eczema: faecal eosinophil cationic protein and tumour necrosis factor-alpha as non-invasive indicators of food allergy. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 181-7.
- 80) Adinoff AD., Tellez P., Clark RAF. - Atopic dermatitis and aeroallergen contact sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 736-42.
- 81) Seidenari S., Manzini BM., Danese P. et al. - Positive patch tests to whole mite culture and purified mite extracts in patients with atopic dermatitis, asthma, and rhinitis. *Ann Allergy* 1992; 69: 201-6.
- 82) Van Voorst Vader PC., Lier JG., Woest TE. et al. - Patch tests with house dust mite antigens in atopic dermatitis patients: Methodological problems. *Acta Derm Venereol* 1991; 71: 301-5.
- 83) Ring J., Darsow U., Gfesser M. et al. - The "atopy patch test" in evaluating the role of aeroallergens in atopic eczema. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113: 379-83.
- 84) Colloff MJ. - Exposure to house dust mites in home of people with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1992; 127: 322-7.
- 85) Mastrandrea F. - Immunotherapy in atopic dermatitis. *Expert Opin Investig Drugs* 2001; 10: 49-63.
- 86) Leyden JJ., Marples RR., Kligman AM. - Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1974; 90: 525-30.
- 87) Saloga J., Enk AH., Becker D. et al. - Modulation of contact sensitivity responses by bacterial superantigen. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 220-4.
- 88) Rokugo M., Tagami H., Usuba Y. et al. - Contact sensitivity to *Pityrosporum ovale* in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1990; 126: 627-32.
- 89) Kieffer M., Bergbrant IM., Faergemann J. et al. - Immune reactions to *Pityrosporum ovale* in adult patients with atopic and seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 739-42.

EOSINOFILI ED EOSINOFILIE: Aspetti fisiopatologici, clinici e terapeutici

CARLO LOMBARDI

Unità Semplice di Allergologia ed Immunologia Clinica - Unità Operativa di Medicina Generale
Ospedale Sant'Orsola - Fatebenefratelli - Brescia

RIASSUNTO

L'interesse in campo medico per il granulocita eosinofilo e le patologie ad esso correlate è divenuto consistente negli ultimi vent'anni. Il numero delle pubblicazioni scientifiche internazionali dedicate a questo argomento è infatti enormemente cresciuto, passando da una media di 30 lavori/anno negli anni '80 ad almeno 700-900/anno negli ultimi 5 anni.

La storia dell'eosinofilo è inoltre stata caratterizzata da fasi alterne con periodi di espansione delle ricerche alternati a periodi di franco oblio.

Dalla prima segnalazione, datata 1879, di Paul R. Ehrlich alla Società di Fisiologia di Berlino, che descriveva la possibilità di identificare con il colorante eosina alcuni granulociti circolanti, dobbiamo infatti arrivare agli anni '60-'70 per osservare un nuovo e decisivo impulso alle conoscenze sempre più approfondite degli aspetti fisiopatologici dell'eosinofilo. In questi ultimi decenni è stata infatti totalmente modificata la concezione del ruolo biologico di questa cellula del network immunologico. Ritenuto inizialmente una cellula dotata di esclusiva attività difensiva antiparassitaria, l'eosinofilo viene altresì oggi considerato una cellula che partecipa ai processi di flogosi immunoallergica ed ha un ruolo di modulazione / potenziamento della risposta immune, mediante la produzione di una vasta e complessa serie di citochine.

A questo proposito valgono gli studi compiuti nel definire l'importanza patogenetica dell'eosinofilo nei processi di flogosi dell'asma bronchiale, che va certamente considerata come un modello classico di malattia "eosinophil-driven".

A fronte di questi nuovi impulsi derivanti dalla ricerca e dall'evoluzione rapida delle conoscenze in campo immunoallergologico, si è peraltro assistito negli ultimi anni al sempre più frequente riscontro di eosinofilia nella pratica clinica. Ciò va probabilmente imputato all'incremento significativo della esecuzione degli esami ematochimici mediante strumenti e tecnologie stan-

dardizzate.

L'osservazione che le patologie "da" eosinofilo o "con" eosinofili sono numerose e possono coinvolgere molti apparati ed organi pone non pochi problemi interpretativi nella diagnostica differenziale e rende spesso complesso anche un adeguato approccio terapeutico sia al medico di Medicina Generale che allo Specialista.

PAROLE CHIAVE.

Eosinofilo - Eosinofilia - Immunoflogosi

Not. Allergol. 2002; 21: 94-102

Aspetti morfofunzionali

Gli eosinofili rappresentano una sottopopolazione di leucociti comprendenti solo l'1-2% del totale dei leucociti ematici circolanti nei soggetti sani. L'eosinofilo umano ha approssimativamente un diametro di 8 μ M, lievemente superiore a quello dei neutrofili, con un volume di 275 fl.

Gli eosinofili maturi possono essere morfologicamente distinti dagli altri granulociti per la presenza di nucleo bilobato e per i numerosi granuli citoplasmatici. In alcune patologie il nucleo può essere tri- o quadrilobato.

Si tratta di cellule mobili, provviste di uno o più pseudopodi e quindi dotate di movimenti ameboidi. Nel citoplasma si osservano numerosi mitocondri, inclusioni di glicogeno, un complesso di Golgi e, al di sotto del plasmalemma, microtubuli e microfilamenti. L'aspetto caratteristico degli eosinofili è la presenza nel citoplasma di numerose granulazioni che, sottoposte alla metodica di May-Grunwald-Giemsa, si colorano di rosso-arancio a causa del loro contenuto in proteine basiche (figura 1).

I granuli possono essere sferici od ovoidali e occupano approssimativamente un quinto del citoplasma. Sono stati descritti 4 tipi di granuli:

Granuli primari: comprendono circa il 5% del totale dei granuli eosinofili; questi granuli contengono i caratteristici cristalli di Charcot-Leyden.

Figura 1: Eosinofilo normale del sangue periferico

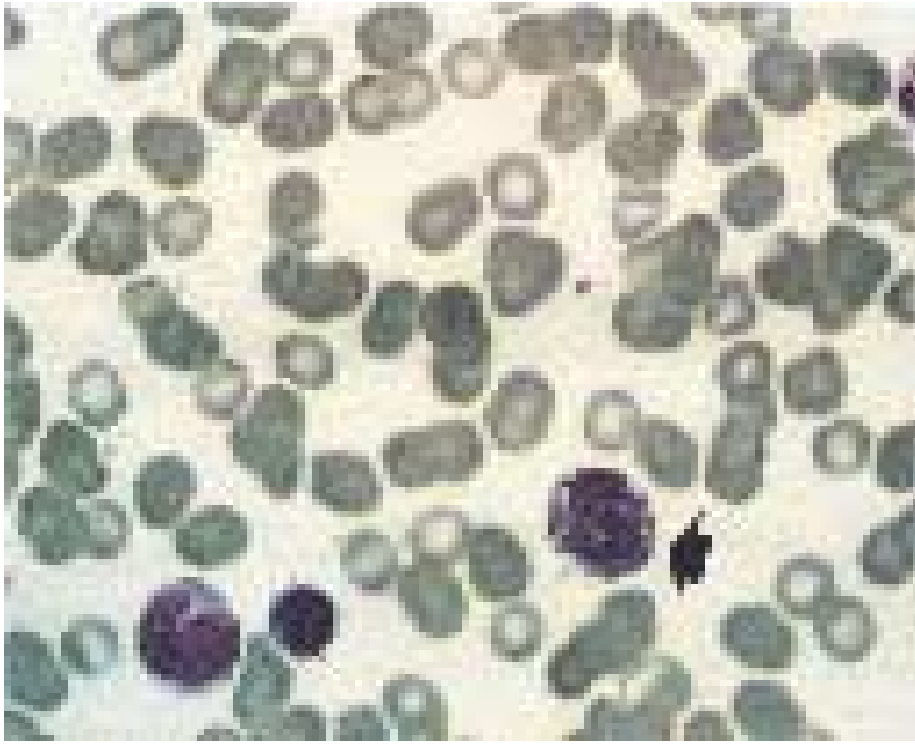
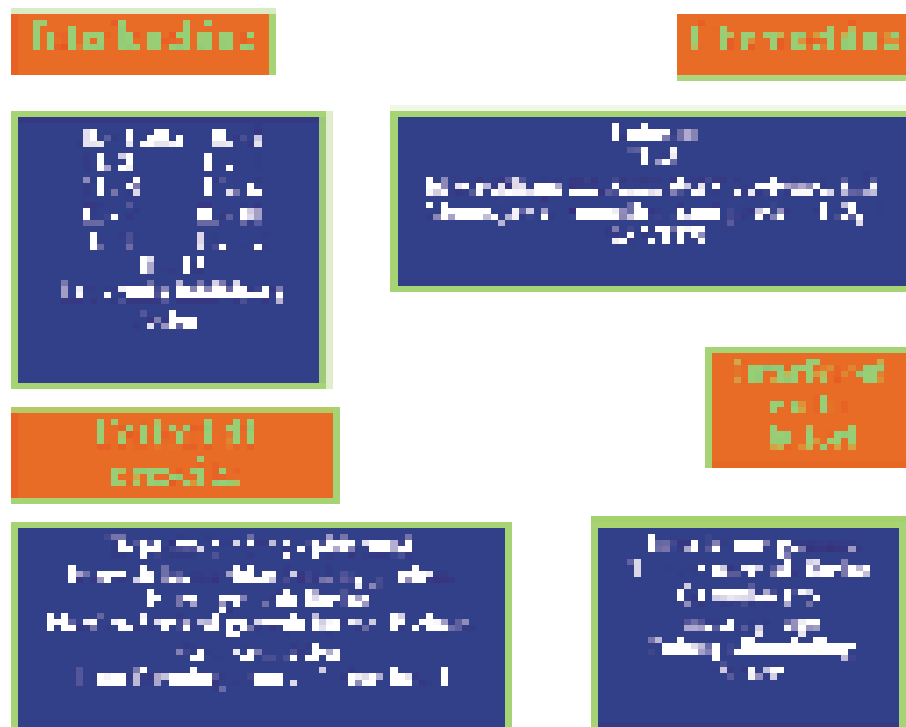


Figura 2: L'eosinofilo umano può generare più di 28 mediatori neosintetizzati, tra citochine, chemochine e fattori di crescita



Granuli secondari: sono i più rappresentati e contengono proteine cationiche preformate che hanno una marcata affinità tintoriale per l'eosina. Consistono in un core cristalloide, formato principalmente dalla Proteina Basica Maggiore (MBP) e da una matrice che contiene altre proteine (Eosinophil Cationic Protein o ECP, Eosinophil-Derived Neurotoxin o EDN e Eosinophil Peroxidase o EPO), eotassina, TNF, TGF α , RANTES e IL-6.

Granuli "Small": presenti solo negli eosinofili tessutali; questi granuli contengono alcuni enzimi (arilsulfatasi B e fosfatasi acida), RANTES e TGF α .

Lipid Bodies: negli eosinofili a riposo si riscontrano circa 5 corpi lipidici/eosinofilo ma il loro numero tende ad aumentare quando queste cellule vengono attivate. Sono ricchi di acido arachidonico e di enzimi in grado di metabolizzarlo come la cicloossigenasi, la 5- e la 15-lipossigenasi e la leucotriene C4 sintetasi.

E' interessante ricordare che le proteine di derivazione eosinofila hanno una notevole somiglianza strutturale con proteine ancestrali ontogeniche, come le ribonucleasi digestive di artiodattili (bue, giraffa, antilope), comparsi sulla terra circa 40 milioni di anni fa.

L'eosinofilo umano può generare più di 28 citochine neosintetizzate, chemochine e fattori di crescita (figura 2).

Tra le varie chemochine prodotte, certamente la più importante sul piano funzionale è l'eotassina, una CC-chemochina, in grado di agire selettivamente sugli eosinofili e dotata di una potente attività chemiotattica. Oltre a prodotti accumulati nei vari tipi di granuli citoplasmatici, l'eosinofilo può neosintetizzare mediatori lipidici tra i quali leucotrieni (LTC₄, LTD₄, LTE₄), prostaglandine (PGE₁, PGE₂) e fattore attivante le piastrine (PAF) (figura 3). E' stata documentata un'interazione tra eosinofili e cellule epiteliali bronchiali umane (BEAS-2B) che comporta un aumento significativo della produzione totale di cys-leucotrieni, ben superiore alla produzione delle singole linee cellulari.

Il leucotriene C4 è un potente metabolita lipidico implicato nei processi di flogosi. Infatti aumenta la secrezione di muco, incrementa la contrazione della muscolatura liscia e com-

Figura 3: Produzione eosinofila di leucotrieni e PAF

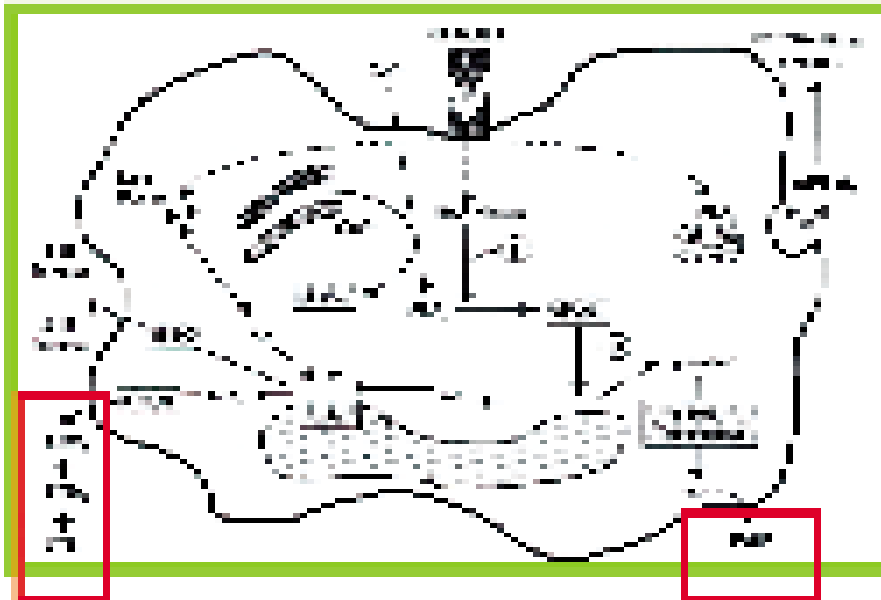


Figura 4: Processo maturativo dei granulociti eosinofili che si realizza sotto l'influenza di varie citochine (da R. Sehmi e JA Denburg, 2000, con modificazioni)



porta variazioni nella permeabilità vascolare. E' stato recentemente dimostrato che il leucotriene D4 è in grado di modulare attivamente i processi di adesione degli eosinofili.

Il PAF viene prodotto da eosinofili, neutrofili, basofili, macrofagi, monociti, piastrine e cellule endoteliali attivate, tale mediatore svolge numerose attività biologiche: è un potente fattore chemiotattico per gli eosinofili, e in certe condizioni agisce su queste cellule determinando un incremento della citotossicità, il rilascio di perossidasi, l'adesione alle cellule endoteliali vascolari. Inoltre stimola l'aggregazione e attivazione dei neutrofili e dei macrofagi, possiede una azione broncoconstrittiva diretta e induce il rilassamento della muscolatura liscia vascolare.

Il processo maturativo dei granulociti eosinofili si realizza nel midollo osseo sotto l'influenza di citochine quali IL-1, IL-3, IL-5, ed il GM-CSF secrete dai Linfociti T (figura 4).

L'evoluzione maturativa degli eosinofili a livello midollare dura all'incirca 10-17 giorni e avviene attraverso sei stadi citologici: mieloblasto, promielocita, mielocita, metamielocita, cellula a bastoncino ed eosinofilo. Il riconoscimento di una linea differenziativa eosinofila è possibile a livello di promielocita. Lo stadio proliferativo termina a livello di metamielocita, mentre prosegue quello maturativo. In condizioni fisiologiche la linea eosinofila partecipa per il 3-3,5% del contenuto cellulare emopoietico morfologicamente identificabile, di cui il 37% sono mielociti, il 26% metamielociti ed il 37% granulociti. Dopo i processi maturativi midollari gli eosinofili giungono nel sangue periferico dove hanno una emivita di sole 6-12 h. Successivamente migrano nei tessuti, dopo adesione e transmigrazione attraverso le cellule endoteliali dei vasi.

Il ciclo vitale dell'eosinofilo può essere suddiviso in tre momenti: la fase di permanenza midollare, la fase di trasporto ematico, la fase tessutale.

Particolarmente ricchi di eosinofili sono la cute, i polmoni, il tratto genitourinario e gastrointestinale, sedi costantemente esposte alle noxae ambientali. La durata di vita degli

eosinofili nelle sedi tessutali è di alcuni giorni. Il rapporto tra eosinofili ematici e tessutali è di 1 a 500. Gli eosinofili possono quindi efficacemente essere definiti come cellule "tissue-dwelling". La concentrazione nel sangue periferico degli eosinofili va da poche unità a circa 350 x mm³.

E' stata documentata una variazione circadiana della conta eosinofila ematica con valori più bassi al mattino e più alti la notte, con un gradiente anche del 40%; tali fluttuazioni sarebbero correlabili inversamente a quelle dei livelli ematici di cortisolo.

Nel sangue periferico dei soggetti normali e dei pazienti con ipereosinofilia si possono contraddistinguere due popolazioni di eosinofili con caratteristiche morfologiche, metaboliche e funzionali differenti. Gli eosinofili normodensi sono tipici dei soggetti normali, a differenza degli eosinofili ipodensi riscontrati in percentuale molto più elevata nei soggetti con affezioni associate ad ipereosinofilia quali le parassitosi, l'asma bronchiale, le malattie allergiche, le neoplasie e la sindrome ipereosinofila. È probabile che il passaggio da eosinofili normodensi a ipodensi implichi un'attivazione da parte di alcune citochine come la IL-3 e IL-5, specificamente deputate a questi processi di differenziazione. Gli eosinofili ipodensi contengono granuli di piccole dimensioni e dal punto di vista metabolico sono più attivi degli eosinofili normodensi. Infatti presentano un maggior consumo di ossigeno e una produzione più marcata di leucotriene C4, di anione superossido e di PAF, mostrano una potente attività citotossica per le cellule bersaglio rivestite da anticorpi e sono le cellule killer più attive nei confronti dei parassiti. Infatti le immunoglobuline IgE e IgG, legandosi ai recettori di superficie degli eosinofili ipodensi, sono in grado di incrementare il release di MBP e perossidasi (IgE, IgG) e di ECP (IgG).

L'accumulo degli eosinofili nei tessuti o nelle sedi di infiammazione è dovuto all'attività chemiotattica di numerose sostanze, la maggior parte delle quali prodotte da cellule implicate anch'esse nelle risposte immuno-allergiche (linfociti, granulociti basofili, mastociti). Tra i tanti mediatori della chemiotassi eosinofila si annoverano in particolare: IL-5, leucotrieni, PAF e C5a.

L'IL-5 e GM-CSF promuovono specificamente la produzione midollare, la migrazione e prolungano la sopravvivenza degli eosinofili inibendo i processi di apoptosi o morte programmata.

Tabella I: I recettori dell'eosinofilo umano

| LIGANDI DEL RECETTORE | ESEMPI |
|------------------------------|---|
| CITOCCHINE | IL-5, IL-3, GM-CSF, IFN- γ , TNF- α , RANTES, MIP-1 α , PDGF, EAF, ECEF |
| MOLECOLE DI ADESIONE | - - - - - - CD15 - CDw65 - CD43 - CD11a/18 - CD11b/18 - CD11c/18 - - CD49b/29 - CD31 - CD44 |
| | L-SELECTIN X-HAPTEN GP SACCHARIDE GP LEUKOSIALIN LFA-1 CR3 (MAC-1) P150.95 ICAM 3 (ICAM-R) VLA-4 (α 4 β 1) PECAM-1 HYALURONIC ACID R |
| FATTORI CHEMIOTATTICI | C3A, C5A, PAF, LEUKOTRIENE B4, HETE (ECL) NEUROPEPTIDES |
| IMMUNOGLOBULINE | CDw32 MAC-2 |
| | Fc γ -RII Fc α R LECTIN-TYPR IgE R |
| COMPLEMENTO | CD35 CD11b/18 |
| | CR1, C3B CR3, IC3B C1q, C3a, C5a |
| ORMONI | β 2-ADRENORECEPTOR, INSULIN, CORTICOSTEROID |
| MISCELLANEA | CD4 (TcR COMPLEX, LCF-R) IL-8R HLA-DR, ICAM-1 (CD54), CD69, CD16, (Fc γ RIII), CD64 (Fc γ RI), CD23 (Fc ϵ RII) CD9, CD13 (AMINOPEPTIDASE) CD24 CD (LEUKOCYTE COMMON ANTIGEN) CD46, CD47, CDw50 CD59 (MEMBRANE ATTACK COMPLEX INHIB) |

Tabella II: Funzioni immunomodulatrici degli eosinofili

- **REGOLAZIONE DELL'ATTIVITÀ LINFOCITARIA T E B**
- **INTERAZIONE CON I MASTOCITI**
- **INTERAZIONE CON LE ATTIVITÀ NEUTROFILE**
- **PRODUZIONE DI CITOCCHINE**
- **INTERAZIONE CON I FIBROBLASTI**

Anche l'IL-9, l'IL-15 e le esotossine stafilococciche inibiscono i processi di apoptosi eosinofila, mentre gli steroidi li accelerano. L'attivazione degli eosinofili comporta un incremento delle loro proprietà effettrici e cioè maggiore citotossicità, maggior produ-

Figura 5: Processi coinvolti nello sviluppo di eosinofilia ematica e tissutale (da WW Busse e RF Lemanske Jr, N Engl J Med 2001, con modificazioni)

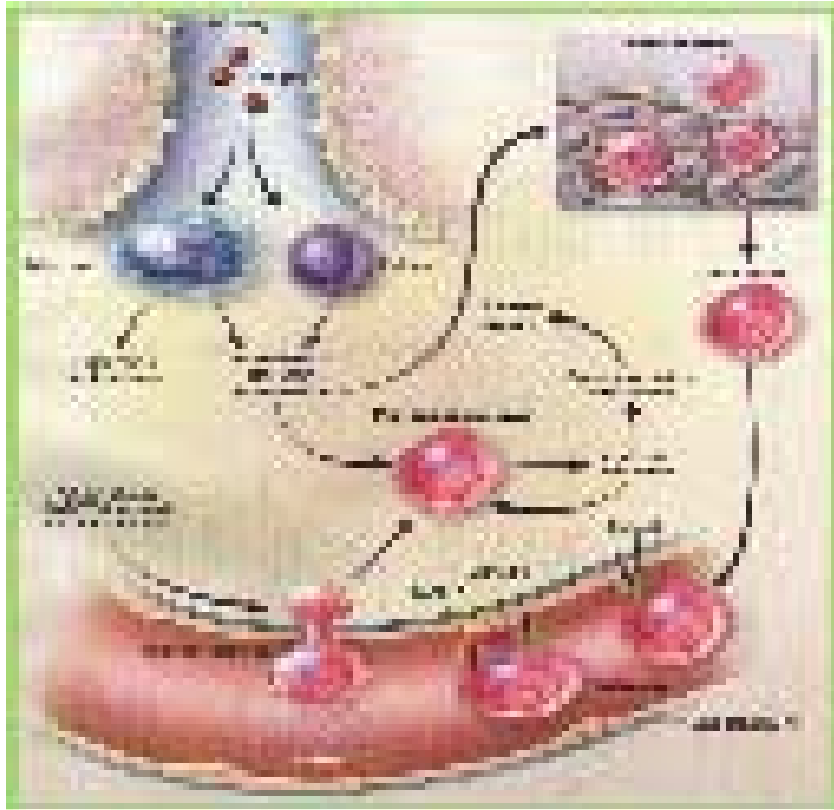
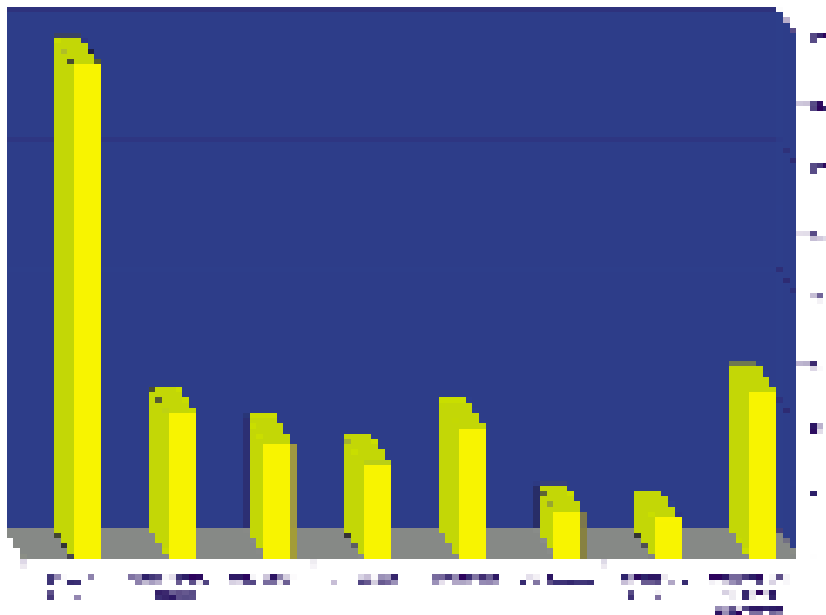


Figura 6: Relazione tra eosinofilia ematica e varie patologie in 1862 pazienti del Nord Italia studiati nel periodo 1990-2001. I casi correlati a patologia allergica erano stati 1461 (Lombardi C, Passalacqua G, Canonica GW, Arch Intern Med, in press)



zione di LTC₄ e di metaboliti tossici dell'ossigeno, aumento della degranulazione e dell'espressione dei recettori Fc. Anche i parassiti (es. *S. mansoni*) producono fattori attivanti gli eosinofili.

E' stato recentemente osservato che possono però esistere meccanismi di accumulo tissutale degli eosinofili IL-5 indipendenti, in quanto si è dimostrata la presenza di eosinofili in vari tessuti, come la mucosa bronchiale, anche in ratti geneticamente modificati con assenza del gene codificante per l'IL-5. Nei processi di eosinofilia polmonare IL-5 indipendenti sembra infatti rivestire un ruolo fondamentale la cooperazione fra IL-13 ed eotassina.

Gli eosinofili sono dotati di numerosi siti recettoriali di membrana che possono interagire con l'ambiente extracellulare e orientare la funzione eosinofila una volta attivati.

In particolare i recettori eosinofili controllano i processi di eosinofiloipoiesi, localizzazione tissutale e rilascio di mediatori. La membrana plasmatica di tutti i granulociti presenta un ampio gruppo di recettori capaci di interagire con svariate molecole che comprendono: fattori del complemento, immunoglobuline e citochine (tabella 1).

Gli eosinofili possiedono anche recettori per alcuni ormoni (estradiolo, insulina, glucocorticoidi) e per mediatori dell'immunoflogosi come l'istamina (H1, H2 recettori). Infine sulla superficie degli eosinofili sono stati evidenziati numerosi recettori per le molecole di adesione.

La famiglia delle integrine comprende molecole di superficie che promuovono le interazioni cellula-cellula oppure cellula-matrice extracellulare. Gli eosinofili esprimono l'antigene 1 correlato alla funzione dei linfociti (LFA-1), l'antigene 1 dei macrofagi (Mac-1) e la proteina di superficie VLA-4.

La superfamiglia delle immunoglobuline comprende due molecole con funzioni di adesione e di riconoscimento: la molecola di adesione intercellulare di tipo 1 (ICAM-1) presente sulla superficie delle cellule dell'endotelio vascolare e la molecola di adesione alle cellule vascolari di tipo 1 (VCAM-1). Gli eosinofili, per

Tabella III: Nosografia delle eosinofilie

- **EOSINOFILIE FAMILIARI E COSTITUZIONALI**
- **EOSINOFILIA DA DISORDINI MIELOPROLIFERATIVI:**
 - SINDROME IPEREOSINOFILA
 - LEUCEMIA MIELOIDE VARIANTE EOSINOFILA PH+
 - DISORDINI MIELOPROLIFERATIVI EOSINOFILI ACUTI E CRONICI PH- CON ANOMALIE CLONALI.
- **IPEREOSINOFILIE IDIOPATICHE ASSOCIATE A PATOLOGIA DI TESSUTO O D'ORGANO CON INTERESSAMENTO DI:**
 - APPARATO CARDIOVASCOLARE (Miocardite Eosinofila, Sindrome di Löffler, ecc.)
 - APPARATO RESPIRATORIO (Sindrome di Löffler Idiopatica, Polmonite Eosinofila di Carrington, ecc.)
 - APPARATO URINARIO (Cistite Eosinofila, Prostatite Eosinofila, ecc.)
 - CUTE (Angioedema con Eosinofilia, Sindrome di Wells, ecc.)
 - SISTEMA MUSCOLARE (Miosite eosinofila, Fasciite di Shulman)
 - SISTEMA NERVOSO CENTRALE E PERIFERICO (Encefalite Eosinofila, Meningite Eosinofila, Neurite Eosinofila).
- **EOSINOFILIA ED IPEREOSINOFILIE SECONDARIE**
 - MALATTIE ATOPICHE (Asma Bronchiale, Oculorinite, ecc.)
 - MALATTIE CUTANEE (Dermatite Atopica, Orticaria, Dermatite Erpetiforme, Psoriasi, Sindromi Sclerodermiche, Pemfigo, Pemfigoide, Eritema Anulare, ecc.)
 - MALATTIE INFETTIVE (Virali, Batteriche, Parassitarie)
 - PATOLOGIE DISREATTIVE NELL'AMBITO DELLE CONNETTIVITÀ E DELLE MALATTIE DI INTERESSE REUMATOLOGICO (Artrite Reumatoide, Sindrome di Sjögren, Sclerodermia, Polimiosite, Sarcoidosi, ecc.)
 - VASCULITI (Vasculite da Ipersensibilità, Sindrome di Churg-Strauss, Panarterite Nodosa, ecc.)
 - NEOPLASIE (Linfomi, Tumori Polmonari, Gastrici, della Cervice Uterina, Nasofaringe, ecc.)
 - EMOPATIE (Policitemia Vera, Sindrome da disfunzione piastrinica acquisita con eosinofilia)
 - ENDOCRINOPATIE (Malattia di Addison)
 - DANNO IATROGENO (Reazioni Eosinofile da Farmaci, Dialisi, Sindrome Eosinofilia Mialgia, Spanish Toxic Oil Syndrome)

mezzo della proteina di superficie VLA-4, possono aderire alle cellule endoteliali che esprimono VCAM-1, mentre il principale ligando per ICAM-1 è LFA-1.

Le selectine costituiscono una famiglia di molecole proteiche in grado di mediare l'adesione dei leucociti alle cellule endoteliali. La molecola denominata L-selectina, espressa sulla superficie dei leucociti, favorisce il legame di tali cellule all'endoelio.

La migrazione extravascolare dei leucociti prevede numerose tappe, tutte modulate dalle molecole di adesione (figura 5).

Gli eosinofili maturi del sangue periferico aderiscono alle cellule endoteliali mediante l'interazione delle selectine e integrine (CD18 e VLA-4) con i recettori endoteliali di queste molecole. Con l'esposizione a fattori chemiotattici (chemochine, leucotrieni) gli eosinofili migrano per diapedesi nei tessuti. L'accumulo tessutale degli eosinofili viene favorito e mantenuto da fattori attivanti la loro sopravvivenza (IL-3, IL-5, GM-CSF) prodotti dai T-linfociti e, probabilmente, dalle mastcellule. In risposta a componenti della matrice extracellulare gli eosinofili possono infine generare citochine che ne prolungano la sopravvivenza.

Ruolo fisiologico dell'eosinofilo

L'eosinofilo, oltre a svolgere attività antiparassitaria, ha dimostrato possedere funzioni immunomodulatrici (tabella II).

Esperienze sperimentali hanno evidenziato che l'iniezione di piccole quantità di ECP attenua la reazione tubercolinica nell'uomo e che ECP ed Epx/Edn possono inibire la proliferazione dei T-linfociti. L'ECP può inoltre inibire la proliferazione B-linfocitaria e interferire con la sintesi di immunoglobuline. Gli eosinofili, tramite il rilascio delle proteine cationiche di derivazione granulare, possono stimolare il release di istamina dai basofili e dalle mastcellule. La produzione di numerose citochine se da un lato può amplificare l'attività degli eosinofili stessi, dall'altro può influenzare le funzioni delle altre cellule del network immunitario. Infine, nei processi di riparazione e fibrosi, è stata frequentemente osservata la presenza di eosinofili e l'ECP può interferire con il metabolismo dei proteoglicani.

Eosinofili e patologia umana

A) Eosinofiloopenia

Sono state eseguite ricerche inerenti individui privi di eosinofili.

Tali individui presentavano un diverso quadro sintomatologico. È stato, ad esempio, descritto il caso di un paziente che presentava una dermatopatia e più precisamente orticaria cronica. Altri AA. riferivano infezioni ricorrenti e taluni malattie allergiche tipo rinite. In molte situazioni di grave stress l'eosinopenia è da attribuire alla liberazione di numerosi fattori umorali compresi glucocorticoidi, prostaglandine e adrenalina. Nessun paziente sembrava essersi gravemente ammalato, benchè privo di eosinofili. Ne consegue che i granulociti eosinofili non sembrano avere un ruolo fisiologico essenziale.

Tuttavia è verosimile che i pazienti studiati possano essere sopravvissuti a lungo perchè non residenti in zone endemiche per parassitosi. Sarebbe allora più opportuno ripetere queste stesse ricerche in parti del mondo dove le malattie parassitarie sono diffuse.

B) Eosinofilie ed ipereosinofilie

Si definisce eosinofilia il riscontro di aumento della quota eosinofila ematica in valore assoluto oltre i $350 \times \text{mm}^3$, confermato in almeno due controlli successivi. Il rilievo di eosinofilia è spesso casuale o viene rilevato nelle situazioni di collaterale ricerca o conferma di patologie, ad esempio, parassitosi o malattie atopiche, spesso associate ad eosinofilia.

La classificazione delle eosinofilie ematiche è tuttora resa difficoltosa dalle scarse conoscenze inerenti le funzioni del granulocito eosinofilo e dal fatto che incrementi della quota eosinofila ematica sono assai frequenti in numerose patologie che interessano svariati organi e apparati. Inoltre gli eosinofili possono svolgere un'attività assai diversa in ambito patologico: vi sono infatti situazioni cliniche nelle quali l'eosinofilo svolge un ruolo protettivo, come nelle infestazioni parassitarie, contrapposte ad altre in cui esso gioca un ruolo sicuramente negativo, come nell'asma bronchiale. In base alla entità dell'eosinofilia si possono arbitrariamente classificare le eosinofilie come: 1) lievi ($351-1500$ eosinofili $\times \text{mm}^3$); 2) moderate ($1500-5000$ eosinofili $\times \text{mm}^3$) e 3) severe (> 5000 eosinofili $\times \text{mm}^3$).

Le eosinofilie lievi si associano quasi sempre a condizioni "benigne", sono solitamente transitorie e rispondono efficacemente alle terapie causali.

Va inoltre sottolineato che spesso una condizione di lieve eosinofilia può dare esito ad una sindrome ipereosinofila di grado marcato probabilmente per il venir meno dei meccanismi di controllo sull'eosinofilo e eosinofilotassi. Una situazione intermedia è rappresentata dalle malattie allergiche che comportano una elevazione della quota eosinofila, anche per protratti periodi di tempo, in conseguenza della persistente stimolazione antigenica. Nelle eosinofilie severe, come accade nella sindrome ipereosinofila idiopatica, si osserva un tasso ematico di eosinofili molto marcato e una cospicua infiltrazione eosinofila tessutale.

L'aspetto che infatti può colpire il medico quando studia soggetti con eosinofilia è la grande varietà di patologie ad essa associate (tabella III). In un nostro recente studio abbiamo valutato il riscontro di eosinofilia nell'ambito dell'associazione con varie patologie umane.

Dal 1990 al 2001 sono stati studiati 1862 pazienti (pts) [M:853 (45.8%) range d'età: 11-83 anni] con aumentati livelli ematici di eosinofili e con range di eosinofilia da 350 a $4500 \times \text{mm}^3$, viventi nel Nord Italia. Il dato più interessante è che sono state

riscontrate numerose patologie, non correlabili elettivamente a condizioni di atopia, riguardanti numerosi organi ed apparati e sono stati osservati 51 casi di pazienti in cui l'unica alterazione rivelabile era costituita dall'eosinofilia e che abbiamo definito come "Eosinophilia of Unknown Significance" (figura 6). In questo studio è stata pertanto osservata un'ampia distribuzione dell'associazione tra eosinofilia e patologia umana. In larga parte delle patologie diagnosticate esistono dati di un ruolo patogenetico attivo dell'eosinofilo che ne rappresenta un marker importante.

Sebbene il ruolo predominante dell'eosinofilo sia stato ampiamente riferito a patologie immunoallergiche, gli effetti immunomodulante, infiammatorio e di danno tessutale dell'eosinofilo sembrano quindi determinanti anche per lo sviluppo e il mantenimento di altre patologie.

Farmacoterapia delle eosinofilie

Alcuni farmaci quali glucocorticoidi, $\text{INF-}\alpha$ e farmaci mielosoppressivi, inibiscono la produzione, la degranolazione e le funzioni effettrici degli eosinofili (tabella IV). I glucocorticoidi si sono dimostrati i farmaci più attivi nel ridurre l'eosinofilia. In particolare agiscono sopprimendo la trascrizione di IL-3, IL-4, IL-5, GM-CSF e varie chemochine che promuovono la proliferazione, il processo maturativo e l'attivazione degli eosinofili.

Alcuni pazienti sottoposti a terapia con glucocorticoidi sistemici o locali non hanno peraltro presentato riduzione della eosinofilia, nonostante la somministrazione di dosaggi farmacologici elevati. Tale meccanismo di resistenza ai glucocorticoidi non è stato ancora chiarito, tuttavia sembrano esservi implicati un livello ridotto di recettori per i glucocorticoidi ed alterazioni di un fattore di trascrizione.

Sono state utilizzate anche ciclofilline, come la ciclosporina, che agiscono bloccando la trascrizione di numerose citochine quali IL-3, IL-5 e GM-CSF. L' $\text{INF}\alpha$ inibisce invece la degranolazione e le funzioni effettrici degli eosinofili e si è dimostrato efficace in caso di sindrome ipereosinofila idiopatica. Recentemente sono stati introdotti farmaci che antagonizzano a livello recettoriale le azioni dei cys-leucotrieni, come montelukast e zafirlukast, che si sono dimostrati in grado di ridurre l'infiltrazione di eosinofili durante la risposta immunitaria di fase tardiva. Inoltre, la degranolazione, l'accumulo e le funzioni degli eosinofili possono essere inibite anche da antiistaminici (per es. cetirizina), nedocromile e inibitori della fosfodiesterasi.

Nuove strategie terapeutiche, alcune ancora in fase di studio, altre già impiegate in alcuni studi clinici riguardano: 1) agenti che inibiscono l'adesione degli eosinofili all'endotelio vascolare; 2) inibitori e antagonisti della IL-5 che bloccano la crescita, la sopravvivenza e l'attivazione degli eosinofili; 3) IL-12 che inibisce la produzione di IL-4 e IL-5 e sembra "shiftare" l'immunità Th2 in immunità Th1 e 4) lidocaina e inibitori del recettore per sulfonilurea che inibiscono la sopravvivenza degli eosinofili. Anche il suplatostilato, bloccante l'attività citochinica del subset linfocitario Th2, è in grado di down-regolare l'attività eosinofila.

Conclusioni

Sebbene la scoperta dell'eosinofilo risalga al 1879 da parte di Paul Erlich, e nonostante fosse stata segnalata l'associazione tra

Tabella IV

APPROCCI FARMACOLOGICI ALLA TERAPIA DELLE EOSINOFILIE

| FARMACI | MECCANISMO D'AZIONE |
|---|--|
| GLUCOCORTICOIDI | INIBISCONO LA TRASCRIZIONE DI DIVERSE CITOCHINE "EOSINOPHIL-DRIVEN" |
| INTERFERONE α | INIBISCE LA DEGRANULAZIONE E LE FUNZIONI EFFETTRICI DEGLI EOSINOFILI |
| FARMACI MIELOSOPPRESSORI | SOPPRIMONO LA PROLIFERAZIONE DEGLI EOSINOFILI |
| ANTISTAMINICI | INIBISCONO LA DEGRANULAZIONE E L'ACCUMULO DI EOSINOFILI |
| NEDOCROMILE | INIBISCE LA FUNZIONE EFFETTRICE DEGLI EOSINOFILI |
| CICLOSPORINA | INIBISCE LA TRASCRIZIONE DI CITOCHINE PRODOTTE DAGLI EOSINOFILI |
| INIBITORI E ANTAGONISTI DEI LEUCOTRIENI | INIBISCONO LA SINTESI DEI LEUCOTRIENI O NE BLOCCANO GLI EFFETTI |
| INIBITORI DELLE FOSFODIESTERASI | BLOCCANDO IL CATABOLISMO DI cAMP INTRACELLULARE, NE AUMENTANO LA CONCENTRAZIONE INTERFERENDO NEL SIGNALING ATTIVATORIO DELL'EOSINOFILO |
| IN FASE DI SPERIMENTAZIONE | |
| AGENTI CHE BLOCCANO LA VIA CD18 – ICAM 1 | BLOCCANO L'ADESIONE ALL'ENDOTELIO |
| AGENTI BLOCCANTI LE SELECTINE | INIBISCONO IL ROLLING DEGLI EOSINOFILI NEI VASI SANGUIGNI |
| AGENTI BLOCCANTI VLA-4 E VCAM 1 | BLOCCANO L'ADESIONE ENDOTELIALE |
| INIBITORI ED ANTAGONISTI DELLA IL-5 | INIBISCONO L'EOSINOFILOPOIESI, RIDUCONO LA SOPRAVVIVENZA TESSUTALE DEGLI EOSINOFILI MATURI, NE INIBISCONO LA ATTIVAZIONE |
| INTERLEUKINA 12 | PROMUOVE LO SWITCH DA TH2 A TH1 |
| LIDOCAINA ED INIBITORI DEL RECETTORE DELLE SULFANILUREE | FAVORISCONO L'APOPTOSI |
| INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI IV | ISOENZIMA SPECIFICO DEI LEUCOCITI |

eosinofilia e patologie umane, come l'asma bronchiale, da parte di Hüber nel 1908, l'interesse in campo medico per l'eosinofilo si è sviluppato solo a partire dagli anni '70.

Le ricerche svolte negli ultimi due decenni hanno in particolare definito che l'eosinofilo: 1) non è esclusivamente cellula ematica ma soprattutto "tessutale"; 2) ha ruolo immunomodulatorio e di difesa antiparassitaria; 3) va annoverato tra le cellule del network immunitario prendendo attivamente parte ai processi di flogosi allergica; 4) può determinare effetti deleteri a livello dei tessuti

mediante il rilascio di numerosi mediatori flogogeni e citotossici. L'eosinofilo va considerato, in base all'armamentario di mediatori, di recettori di superficie e di citochine una cellula polifunzionale e questa sua complessità strutturale rende conto dell'alto numero di patologie umane nelle quali viene attivamente coinvolto.

È dunque auspicabile che l'elaborazione di farmaci in grado di interferire selettivamente con gli eosinofili possa portare ad un sempre più adeguato trattamento delle condizioni di eosinofilia.

Letture consigliate

1. Baatjes AJ, Sehmi R, Saito H, Cyr MM, et al. - Anti-allergic therapies: effects on eosinophil progenitors. *Pharmacol Therapeut* 2002; 95: 63-72.
2. Benner SA - The past as the key to the present: resurrection of ancient proteins from eosinophils. *Proc Nat Acad Sci* 2002; 99: 4760-1.
3. Brigden ML - A practical workup for eosinophilia. *Postgraduate Med* 1999; 105: 65-70.
4. Conroy DM, Williams TJ - Eotaxin and the attraction of eosinophils to the asthmatic lung. *Respir Res* 2001; 2: 150-6.
5. Domachowske JB, Bonville CA, Easton AJ, Roseberg HF - Pulmonary eosinophilia in mice devoid of interleukin-5. *J Leukoc Biol* 2002; 71: 966-72.
6. Foster PS, Hogan SP, Yang M, Mattes J, Young IG, et al. - Interleukin-5 and eosinophils as therapeutic targets for asthma. *Trends Mol Med* 2002; 8: 162-7.
7. Fregonese L, Silvestri M, Sabatini F, Rossi GA - Cysteinyl leukotrienes induce human eosinophil locomotion and adhesion molecule expression via a CysLT1 receptor-mediated mechanism. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 745-50.
8. Gleich GJ, Adolphson CR - The eosinophilic leukocyte: structure and function. *Adv Immunol* 1986; 39: 177-253.
9. Hansel TT - Eosinophil receptors. In: *Smooth muscle cell and eosinophil*. Venge P, Pozzi E, Ed. Masson, Milano, 1995.
10. Jawien J, Chlopicki S, Olszanecki R, Lorkowska B, Gryglewski RJ - Eosinophil-epithelial cell interaction augments cysteinyl leukotrienes synthesis. *J Physiol Pharmacol* 2002; 53: 127-32.
11. Lacy P, Moqbel R - Immune effector functions of eosinophils in allergic airway inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 79-84.
12. Lombardi C - Eosinofili ed eosinofilie. Fisiopatologia e nosografia clinica. *Città Studi ed., Milano, 1996*.
13. Lombardi C, Senna GE - Association between eosinophilia and disease in human. *Allergy* 1998; 53 (suppl. 43): 126.
14. Lombardi C, Faggiano P - La sindrome ipereosinofila idiopatica. *Not Allergol* 1992; 11: 64-72.
15. Lombardi C, Passalacqua G, Canonica GW - Peripheral eosinophilia and diseases: clinical revision of 1862 cases. *Arch Intern Med*, in press.
16. Lombardi C, Rusconi C, Faggiano P, Lanzani G, Campana C, Arbustini E - Successful reduction of endomyocardial fibrosis in a patient with idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Angiology* 1995; 46: 345-51.
17. Perino A, Gani F, Cordero L - Eosinofilo e asma. *EP Editrice Periodici* 1990.
18. Pizzichini E, Leff JA, Reiss TF, Hendeles L, Boulet LP, Wei LX, et al - Montelukast reduces airway eosinophilic inflammation in asthma: a randomized, controlled trial. *Eur Respir J* 1999; 14: 12-8.
19. Rothemberg ME - Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998; 338: 1529-600.
20. Sanderson CJ - Interleukin-5, eosinophils and disease. *Blood* 1992; 79: 3101-9.
21. Simon HU - Role for delayed eosinophil apoptosis in eosinophilia associated with allergy and asthma. *All Clin Immunol Intern* 1997; 9: 185-7.
22. Spry CJF - Eosinophils: a guide to the scientific and medical literature. *Oxford, England, Oxford University Press, 1988*.
23. Suwaki T, Agrawal DK, Townley RG - Modification of eosinophil function by suplatast tosilate (IPD), a novel antiallergic drug. *Int Immunopharmacol* 2001; 1: 2163-71.
24. Tachimoto H, Ebisawa M, Bochner BS - Cross-talk between integrins and chemokines that influences eosinophil adhesion and migration. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 128 (suppl. 1): 18-20.
25. Uings I, McKinnon M - Development of IL-5 receptor antagonists. *Curr Pharm Des* 2002; 8: 1837-44.
26. Valent P - The phenotype of human eosinophils, basophils, and mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 1177-82.
27. Venge P - The physiological and pathophysiological role of the eosinophil granulocyte in man. In: *Smooth muscle cell and eosinophil*. Venge P, Pozzi Ed. Masson Ed. Milano 1995.
28. Zangrilli JG - Regulation of eosinophil viability by cytokines. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26(4): 388-90.
29. Weller PF - The immunobiology of eosinophils. *N Engl J Med* 1991; 324: 1110-8.
30. Weller PF - The idiopathic hypereosinophilic syndrome. *Blood* 1994; 83: 2759-79.
31. Wong CK, Zhang J, Ip WK, Lam CW - Intracellular signal transduction in eosinophils and its clinical significance. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2002; 24: 165-86.

ASPETTI ALLERGOLOGICI IN MEDICINA DEL LAVORO III: Dermatite allergica da contatto, orticaria da contatto

AURELIA CAROSSO* - CANZIO ROMANO°

* Struttura Semplice di Allergologia, Dispensario d'Igiene Sociale, ASL4 Torino
° Dipartimento di Traumatologia, Ortopedia e Medicina del Lavoro, Università di Torino

RIASSUNTO

Le malattie dermatologiche in cui l'attività lavorativa svolge un ruolo causale o concausale rappresentano una patologia di riscontro sempre maggiore risultando di particolare interesse a causa della loro frequenza e del conseguente loro costo economico e sociale. Nonostante le innovazioni tecnologiche degli ultimi anni con l'adozione di cicli chiusi e della robotizzazione in alcuni settori e l'avvento delle misure preventive, le dermatosi professionali costituiscono nel loro complesso circa il 50% di tutte le tecnopatie responsabili di assenze temporanee dal lavoro ed oltre il 10% di tutta la patologia cutanea. Nel presente lavoro verranno esaminati gli aspetti relativi alla dermatite allergica da contatto professionale (DAC) con le sue varianti (dermatite da contatto aerotrasmissa, dermatite da contatto con antigeni proteici) e all'orticaria da contatto (OC) con particolare riguardo alla valutazione dei fattori di suscettibilità individuale e ambientale e all'aspetto diagnostico mirato a stabilire la correlazione tra disturbi patiti e specifiche sostanze in uso lavorativo. Ciò che definisce il carattere di professionalità è infatti la dimostrazione del nesso tra esposizione e malattia. L'approccio diagnostico a tale tipo di patologia risente di questa caratteristica e deve tendere quindi, oltre che alla diagnosi di malattia, anche alla dimostrazione di questo nesso causale.

PAROLE CHIAVE

Dermatosi professionale - Dermatite allergica da contatto (DAC) - Dermatite irritativa da contatto (DIC) - Orticaria da contatto - Sensibilizzazione cellulomediata - Sensibilizzazione IgE-mediata.

Definizione, eziologia ed epidemiologia

Con il termine di dermatiti da contatto si intende un gruppo di affezioni infiammatorie cutanee ad evoluzione acuta, subacuta o cronico-ricidivante causate dal contatto con agenti di natura chimica o chimico-biotica o fisica, esterni all'individuo, in ambiente professionale ed extraprofessionale (1). I due tipi di dermatite da contatto più frequenti sono:

1. dermatiti da contatto allergiche (DAC) sostenute da meccanismo immunologico di tipo IV secondo la classificazione di Gell e Coombs
2. dermatiti da contatto irritative (DIC) nelle quali sono implicati meccanismi infiammatori non immunologici di irritazione cutanea diretta.

Un'altra manifestazione non infrequente è rappresentata dall'orticaria da contatto (OC). Esistono poi alcune varianti della DAC classica quali la dermatite da contatto aerotrasmissa (cosiddetta "airborn contact dermatitis" degli Autori anglosassoni) e la dermatite da contatto da antigeni proteici (DCP, cosiddetta "protein contact dermatitis") (2, 3, 4).

La dermatite allergica da contatto (DAC) professionale è una affezione cutanea con i caratteri clinici dell'eczema, acuto o cronico ricidivante, dovuto alla sensibilizzazione cellulomediata nei confronti di sostanze (apteni) presenti in prodotti, materiali, manufatti ecc., con i quali il lavoratore viene a contatto nell'esercizio o a causa di una lavorazione (5).

Da dati desunti dall'INAIL (6) risulta che nel quinquennio '94-'98 gli agenti più frequenti causa di DAC sono stati il cromo (per gli operatori dell'edilizia), gli oli minerali, le resine. Da uno studio multicentrico condotto in 5 Unità Operative Ospedaliere di Medicina del Lavoro della Lombardia i settori interessati con maggiore frequenza sono stati il settore edile, il settore metalmeccanico, i servizi sanitari e il settore dei parrucchieri. Gli apteni di più frequente riscontro erano nell'ordine il cromo, il nichel, il cobalto, i tiuramici, la parafenilendiamina e la resina epossidica (7). Da dati PRiOR (8, 9) (programma per la sorveglianza dei rischi e danni da lavoro nella regione Piemonte) relativi ai casi di DAC professionali segnalati nel periodo da marzo '96 a tutto il 2000, gli apteni professionali più frequentemente causa di DAC sono il nichel, la parafenilendiamina, il cromo, il cobalto, i vulcanizzanti della gomma (con la più alta

frequenza per il gruppo dei tiuramici, seguito dai carbammati e dall'isopropilparafenilendiamina), il diaminodifenilmetano e la resina epossidica. Tali risultati sono comparabili con quelli descritti dall'indagine epidemiologica GIRDCA condotta nel 1984-93 (10) che riconosce nell'ordine cromo, nichel, cobalto, parafenilendiamina, apteni della gomma. Nello studio PRIOR le prime 5 occupazioni riscontrate, responsabili del 79.8 % dei casi rilevati dal sistema, sono nell'ordine: la metalmeccanica, i parrucchieri, la sanità, l'edilizia, gli addetti alle imprese di pulizia.

Nella *tabella 1* sono schematizzati i principali agenti sensibilizzanti

professionali e i relativi settori lavorativi con indicazione separata delle sostanze eventualmente responsabili di orticaria da contatto (OC) e dermatite da contatto con proteine (DCP) [ripresa da Angelini, modificata]. Tale elenco è semplicemente dimostrativo delle molteplici cause di DAC professionale, anche se per alcune delle sostanze elencate vi sono solo isolate segnalazioni di casi in letteratura.

Per una più esaustiva disamina dei principali irritanti e sensibilizzanti cutanei presenti nei diversi settori lavorativi si rimanda a specifici testi di dermatologia ambientale e professionale (2, 3, 11).

Tabella 1 : Principali agenti sensibilizzanti professionali e i relativi settori lavorativi

| SETTORE | SOSTANZE ALLERGIZZANTI |
|--|---|
| <i>Addetti fonderie</i> | Resina fenolformaldeidica, colofonia, resina ureaformaldeidica, resina epossidica, cromo (cemento e guanti in cuoio), esametilentetramina |
| <i>Addetti all'industria automobilistica e aeronautica</i> | Cromati (oli industriali, fumi di saldatura, anticorrosivi), nichel, cobalto, gomma, resina epossidica, metacrilati, resine poliuretatiche e poliestere, formaldeide |
| <i>Addetti industria chimica e farmaceutica</i> | Sostanze alogenate intermedie e molti altri allergeni in base agli specifici processi lavorativi |
| <i>Addetti industria della gomma</i> | Additivi della gomma, cromo, colofonia, cobalto, coloranti, resina fenolformaldeidica |
| <i>Addetti industria del legno</i> | Legni, preservanti, colofonia, trementina, balsami, catrami, lacche, colle, licheni, frullania. OC e DCP: legni |
| <i>Addetti industria delle resine</i> | Monomeri e oligomeri a basso peso molecolare, indurenti, additivi (colofonia, cobalto), pigmenti, stirene |
| <i>Addetti industria tessile</i> | Formaldeide, coloranti, cromo (mordenzante), dimetiltiourea, dispersi, idrazina solfato |
| <i>Addetti a piscine</i> | Biocidi, formaldeide, oli essenziali, sodio ipoclorito, tego G, composti del bromo OC con derivati clorinati |
| <i>Addetti alle pulizie</i> | Gomma (guanti), nichel, formaldeide, essenze profumate. OC e DCP: guanti, alcool, essenze profumate |
| <i>Addetti settore edile</i> | Cemento (cromo, cobalto, nichel), resina epossidica, gomma e cuoio (guanti), resina fenolica, urea-formaldeidica, metile metacrilato, legni |
| <i>Agricoltori</i> | Gomma (guanti, stivali), cemento, piante, pesticidi, fertilizzanti, disinfettanti del suolo, additivi di mangimi per animali, medicinali veterinari. OC e DCP: peli e squame animali, vegetali |
| <i>Artisti</i> | Pigmenti (nichel, cromo, cobalto, mercurio ammoniato), coloranti azoici, colofonia, resina epossidica, formaldeide, acrilati |
| <i>Baristi</i> | Spezie, succhi di agrumi, antibatterici in disinfettanti, formaldeide, detersivi |
| <i>Cabinisti di funivie</i> | Resina epossidica, acrilati |
| <i>Calzolai</i> | Colle (resina p-terbutilfenolformaldeidica), cuoio (cromo, formaldeide, coloranti, cloracetamide), gomma, trementina, bisfenolo A |
| <i>Carpentieri</i> | Legni esotici, colofonia, colle |
| <i>Ceramisti</i> | Cobalto (pigmenti), resina epossidica, trementina, formaldeide, benzoisotiazolinone |
| <i>Conciatori</i> | Cromo, formaldeide, glutaraldeide, conce vegetali, biocidi, coloranti, ftalati OC, DCP: formaldeide |
| <i>Cuochi</i> | Frutta, vegetali (cipolla, aglio, carota, lattuga, succhi di agrumi), manici in legno, spezie, gomma (guanti), formaldeide OC e DCP: carne, pesce, vegetali, frutta |

| SETTORE | SOSTANZE ALLERGIZZANTI |
|--|---|
| <i>Dentisti e odontotecnici</i> | Gomma (guanti), anestetici locali, (procaina, ametocaina), mercurio, acrilati, disinfettanti, sterilizzanti (formaldeide, eugenolo, glutaraldeide), nichel, cromo, cobalto, resina epossidica, colofonia, balsamo del Perù, metiltoluenesulfonati |
| <i>Elettricisti</i> | Nastri isolanti (gomma, colofonia, catrame), fondente per saldatura, gomma, cromo, cobalto, nichel, resina epossidica, acrilati, resine fenolformaldeidiche, resine poliuretatiche OC e DCP: indurenti per resine, fondente per saldatura |
| <i>Fioristi, orticoltori e giardinieri</i> | Piante (Composite, crisantemo, <i>Primula obconica</i> , narciso, tulipano), licheni, pesticidi, fertilizzanti, disinfettanti del terreno, gomma (guanti, stivali) |
| <i>Fotografi</i> | Idrochinone, pirogallolo, etilendiamina, EDTA, resorcinolo, pirocatecolo, formaldeide, glutaraldeide, cromo, metabisolfito di sodio, sviluppatori del colore, gomma (guanti), triazina |
| <i>Gioiellieri</i> | Nichel, cromo, cobalto, metalli preziosi (oro, sodio tiosolfato, palladio, platino, rodio, argento), resina epossidica, aminoetilanolammina (flussante per saldatura), diacrilati (adesivi) |
| <i>Idraulici</i> | Gomma (guanti e tubi), cromo (cemento, antiruggine) |
| <i>Imbalsamatori</i> | Formaldeide, glutaraldeide, gomma (guanti) OC e DCP: formaldeide, gomma (guanti) |
| <i>Imbianchini</i> | Trementina, cobalto, (pigmenti), cromo (antiruggine), nichel (pigmenti), resina epossidica, resina acrilica, collanti (resina fenolformaldeidica), vernici (colofonia, ureaformaldeidica), preservanti in pitture e colle (cloracetamide) |
| <i>Impiegati d'ufficio</i> | Gomma (ditali), nichel (forbici, graffe), carta, colle, carta carbone, inchiostri |
| <i>Macellai</i> | Nichel, gomma, formaldeide, spezie, legni (un tempo utilizzati per le impugnature, attualmente in materiale plastico per motivi igienici), antisettici OC e DCP: carne, sangue |
| <i>Metalmeccanici</i> | Cromo (antiruggine, fumi di saldatura), nichel, cobalto, oli industriali (biocidi, colofonia, etilendiamina, mercaptobenzotiazolo) |
| <i>Minatori</i> | Gomma (stivali), esplosivi, maschere, cemento (cromo, cobalto) |
| <i>Musicisti</i> | Nichel, lanolina, colofonia, cobalto, parafenilendiamina, legni, propoli |
| <i>Panettieri</i> | Ammonio persolfato (sbiancante delle farine), benzoile perossido, coloranti per alimenti, eugenolo (crossreattivo con le essenze profumanti), propil e laurilgallato, sodio metabisolfito, alfatocoferolo, cera d'api, aromatizzanti (vanillina, aldeide cinnamica, cardamomo, eugenolo, anice, limonene etc) |
| <i>Parrucchieri</i> | Coloranti per capelli (parafenilendiamina, o-nitro-PFD, para-toluilendiamina), tioglicolati, persolfato d'ammonio, nichel, formaldeide, isotiazolinone, resorcinolo, pirogallolo, essenze profumate, gomma (guanti) OC e DCP: persolfati, gomma dei guanti |
| <i>Pavimentatori</i> | Cromo (cemento), resina epossidica, resina ureaformaldeidica, resina fenolformaldeidica, vernici, poliuretani, metacrilati, legni |
| <i>Pavimentatori strade</i> | Cemento (cromo), resina epossidica, catrame, cromo (antiruggine) |
| <i>Pescatori</i> | Catrami, coloranti, gomma (stivali, guanti), organismi marini |
| <i>Placcatori</i> | Nichel, cromo, cobalto, mercurio, oro, gomma (guanti) |
| <i>Sanitari</i> | Gomma (guanti), formaldeide, glutaraldeide, clorexidina, p-cloro-m-cresolo, p-cloro-m-xilenolo, diclorofene, resina melamino formaldeidica, antibiotici, essenze profumate, fenotiazinici, resina epossidica, metacrilati, farmaci, OC e DCP: formaldeide, lattice di gomma (guanti) |
| <i>Tipografi</i> | Cromo, cobalto, carta (colofonia), trementina, gomma, formaldeide, isotiazolinoni (gomma arabica), lacche, acrilati (metile metacrilato, di e tri acrilati), |
| <i>Veterinari</i> | Gomma (guanti), medicinali veterinari (penicillina, streptomina, neomicina, tilosina, tartrato, spiramicina, virginiamicina, glutaraldeide, mercaptobenzotiazolo, Bronopol) OC e DCP: tessuti animali, fluidi ostetrici, peli e squame di animali |

Meccanismo Patogenetico

Nel determinismo della DAC, oltre alle proprietà fisico-chimiche della sostanza causale, svolge un ruolo centrale la predisposizione, geneticamente determinata, alla sensibilizzazione, con l'intervento di fattori favorenti individuali (razza, sesso, presenza di alterazioni della cute sia congenite sia acquisite quali spessore dello strato corneo, seborrea, iperidrosi, pH, aumento della perdita transcutanea di acqua) o esogeni che agiscono attraverso l'impoverimento del mantello protettivo idrolipidico.

La DAC si sviluppa per un meccanismo immunologico di sensibilizzazione ritardata cellulo-mediata o ipersensibilità ritardata [IV tipo secondo la classificazione di Gell e Coombs per contatto con una o più sostanze chimiche (apteni)], tramite l'intervento di cofattori patogenetici vari. La reazione si compone di due differenti fasi: una fase afferente o di induzione, clinicamente silente, in cui si instaura la sensibilizzazione, ed una efferente, di scatenamento della risposta infiammatoria. La maggior parte degli allergeni ambientali responsabili di DAC sono apteni - composti eterofili a piccolo peso molecolare inferiore a 500 daltons che si legano covalentemente a una proteina carrier. In alcuni casi, molecole di per sé prive di capacità sensibilizzante (proapteni) possono subire l'azione dei sistemi enzimatici locali (prevalenti reazioni di ossidazione da parte di idrossilasi, monoaminoossidasi, perossidasi) ed acquisire questa proprietà. Una volta formatosi, l'antigene viene captato dalle cellule presentanti gli antigeni rappresentate dalle cellule dendritiche di Langerhans (CL). In circostanze normali le CL sono le sole cellule dell'epidermide che esprimono gli antigeni di istocompatibilità di classe II (HLA-DR). Dopo la processazione all'interno della CL, i peptidi immunogeni vengono trasportati sulla superficie cellulare ed espressi in connessione a molecole del sistema HLA-DR. La CL lascia l'epidermide e attraverso il dotto linfatico afferente raggiunge la regione paracorticale del linfonodo ove provvede alla presentazione dell'antigene al linfocito T helper che si attiva, esprime il recettore per l'interleuchina 2, stimola la produzione di linfociti T primed, effettori e memoria che abbandonano il linfonodo e raggiungono il circolo sistemico attraverso il dotto toracico, depositari dell'avvenuta sensibilizzazione verso quel determinato antigene.

Alla fase di sensibilizzazione, segue la fase efferente o di elicitazione della risposta che si manifesta in un periodo più breve una volta che avviene un nuovo contatto con la sostanza sensibilizzante seguendo le tappe già descritte per la precedente fase (presentazione e riconoscimento dell'antigene già in sede dermoepidermica, attivazione linfocitaria con conseguente produzione di citochine, responsabili della reazione infiammatoria, creazione di un clone di linfociti T antigene specifico caratterizzato da un pattern citochinico di tipo Th1 con prevalente produzione di IL-2, INF γ e TNF β e amplificazione della risposta con coinvolgimento anche di altri leucociti spettatori). Accanto alle cellule mononucleari, un ruolo importante nell'amplificazione dell'infiammazione sarebbe svolto sia dai granulociti basofili e dalla mastcellule sia dai neuropeptidi. Ruolo non marginale sarebbe inoltre svolto dai cheratinociti. Essi infatti possono partecipare attivamente alla infiammazione dal momento che in seguito all'azione dell'INF γ sono in grado di esprimere molecole del sistema HLA-DR.

Alterazioni Istologiche

La DAC professionale non si differenzia riguardo al quadro istologico dalla DAC non professionale: costituisce il modello più noto di reazione allergica ritardata di tipo IV mediata da cellule. Come già detto, un ruolo fondamentale è stato attribuito alla cellula di Langerhans ed ai linfociti con l'intervento di altre popolazioni cellulari quali i cheratinociti, monociti, mastociti, neutrofili, eosinofili e basofili. Nella forma acuta, istologicamente il quadro è dominato dalla spongiosi dovuta alla presenza di liquido proveniente dal derma conseguentemente alla flogosi con infiltrazione linfoistiocitaria perivascolare; nelle forme subacute e croniche prevalgono i segni di ispessimento e di ipercheratosi con riduzione dell'infiltrato linfoistiocitario. Il quadro istologico può cambiare in relazione a varietà cliniche della DAC con un corrispettivo reperto istologico ben definito (2). Si citano ad esempio il quadro istologico della dermatite da contatto a tipo di eritema polimorfo (riportata in caso di allergia da contatto con legni esotici, vegetali, parafenilendiamina) in cui prevalgono la spongiosi e soprattutto la presenza di granulociti eosinofili e la DAC lichenoidale (descritta in ambito professionale negli esposti a liquidi per lo sviluppo fotografico) in cui il quadro istologico, difficilmente differenziabile da quello del lichen planus, è caratterizzato da un infiltrato linfocitario costituito da cellule, ipergranulosi, vacuolizzazione dello strato basale ed incontinenza pigmenti.

Fattori di rischio individuali

L'allergologo è spesso interpellato dai medici del lavoro, oltre che per la diagnosi eziologica di una dermatopatia da contatto, per la valutazione preliminare dell'importanza dei fattori di suscettibilità individuale: ciò al fine di mettere in atto provvedimenti preventivi atti ad impedire che un soggetto esposto a rischio dermosensibilizzante possa sensibilizzarsi e sviluppare successivamente la malattia.

Non univoci sono i dati relativi all'azione favorente esercitata da fattori costituzionali nei confronti dello sviluppo delle dermatiti allergiche. I principali fattori da considerare sono rappresentati da:

- atopia
- patologie cutanee extraprofessionali predisponenti
- sensibilizzazione da contatto ad apteni ubiquitari preesistente all'esposizione al rischio lavorativo
- resistenza della cute.

I dati di letteratura sui rapporti fra atopia e DAC sono controversi: sul piano strettamente immunologico i portatori di dermatite atopica sarebbero in teoria meno capaci di sviluppare sensibilizzazioni da contatto per un possibile difetto nel profilo funzionale dei T linfociti (12). Dati più recenti sembrerebbero smentire tale ipotesi: non vi sarebbero differenze tra atopici e non, perché la maggiore possibilità di penetrazione dell'allergene attraverso la cute atopica controbilancerebbe la diminuzione della risposta immunologica nei confronti degli apteni (13, 14). L'epidemiologia inoltre dimostra che i soggetti con storia di malattia cutanea atopica hanno un rischio dieci volte superiore di sviluppare un'affezione cutanea professionale (3, 15). Il meccanismo fondamentale di tale eccesso è sicuramente in via primaria di natura irritativa; tuttavia la dermatite irritativa da

contatto potrebbe determinare un'aumentata permeabilità cutanea con conseguente maggiore penetrazione degli allergeni attraverso la barriera non integra e facilitare il successivo svilupparsi di una DAC (16, 17), anche se tale fenomeno non è stato documentato con certezza. La presenza di eczemi di qualunque natura, atopica o meno, comunque, è riconosciuta da alcuni autori come fattore predisponente nei confronti di successive sensibilizzazioni da contatto (12) e l'atopia è stata indicata come fattore determinante nei casi di DAC ad evoluzione più severa (3); e sebbene secondo alcuni Autori sarebbe una storia di dermatite atopica piuttosto che di allergia respiratoria a definire la prevedibilità di future dermatiti da contatto, secondo altri risposte di tipo irritativo cutaneo sembrano essere aumentate in pazienti con malattie allergiche respiratorie anche in assenza di una storia di dermatite atopica (18, 19).

Anche la tradizionale affermazione che i pazienti portatori di psoriasi raramente vanno incontro a sensibilizzazioni allergiche da contatto sembra essere stata di recente messa in discussione (20, 21).

Nella *tabella 2* (11) sono elencate le principali affezioni cutanee preesistenti e le conseguenti patologie professionali da esse facilitate.

Riguardo alla preesistente sensibilizzazione da contatto verso apteni ubiquitari, dagli studi condotti emergono dati controversi sul fatto che i soggetti con sensibilizzazione al nichel (che rappresenta l'apteno ubiquitario di più frequente riscontro) siano più a rischio di sviluppare dermatite alle mani e che, se ciò accade, la prognosi sia peggiore (3). E' invece evidente che una sensibilizzazione preesistente ad apteni ubiquitari rappresenta un fattore di maggior rischio per lo sviluppo di DAC professionale nei confronti dei medesimi apteni se presenti sul lavoro.

Sempre con riguardo al nichel si riportano nella *tabella 3* le professioni a maggior rischio di esposizione al metallo.

Riguardo alla resistenza cutanea, va segnalato che tale parametro è influenzato dal sesso, dalla razza, dalle condizioni basali della cute, da alterazioni del pH, dalla secrezione sebacea o sudorale. L'insorgenza di sensibilizzazione è molto più facile su cute lesa. E' stato dimostrato che i traumi predispongono alla sensibilizzazione da contatto (2). Questa particolare predisposizione è legata all'incrementato assorbimento degli allergeni in assenza dell'integrità della barriera offerta dallo strato corneo o dall'intera epidermide. La compromissione della funzione di barriera mediante stripping e irritazione da surfattanti, oppure in presenza di ulcerazioni ed erosioni, è stata dimostrata anche nell'uomo, oltre che in ricerche condotte negli animali.

Fattori di rischio occupazionali

Nella valutazione del rischio allergologico per la cute il primo problema nasce dalla considerazione che (a parte casi particolari e rari), a differenza di quanto abitualmente avviene in ambito igienistico lavorativo, non vi è possibilità di monitoraggio ambientale per identificare i livelli di rischio (22).

Ci si basa dunque su:

1. Valutazione del potere sensibilizzante intrinseco di una sostanza
2. Dati epidemiologici di frequenza di patologie cutanee tra gli esposti
3. Valutazione delle modalità di esposizione (tipo di contatto, durata, intensità, condizioni ambientali favorevoli l'assorbi-

Tabella 2: Affezioni cutanee favorevoli lo sviluppo di dermatiti professionali

AFFEZIONI CUTANEE FAVORENTI

D.A.

D.A.C.

Xerosi o cheratosi follicolare e pilare

Dermografismo sintomatico o rosso rilevato

Iperidrosi o disidrosi palmo-plantare

Psoriasi

Cicatrici ipertrofiche e cheloidi

Seborrea, alopecia androgenetica, dermatite seborroica, acne, irsutismo

DERMATITI PROFESSIONALI FACILITATE

D.I.C., D.A.C., orticaria da contatto

Recidive professionali

D.I.C.

Orticaria da contatto e dermatite da fibre di vetro

Patologia da guanti e da scarpe antiinfortunistiche; miliaria ad alte temperature

Koebner da stimoli ripetuti chimici/fisici, irritanti o aptenici (cosiddetta psoriasi professionale)

Cicatrici ipertrofiche e cheloidi su ferite da taglio o da lacerazione

Acne professionale da oli

mento delle sostanze, mediazione del contatto con D.P.I.)

Riguardo al punto 1) Studi sperimentali hanno dimostrato che i fattori più importanti nell'induzione della sensibilizzazione e nella elicitazione della dermatite allergica da contatto sono la potenza di ciascun singolo aptene (23) e la dose per unità di superficie (quantità di sostanza/cm²).

La classificazione e l'etichettatura delle sostanze in uso lavorativo costituiscono la base (sia pure non esaustiva) per la prevenzione primaria delle DAC. La corretta lettura delle schede tecniche e di sicurezza rappresenta il primo strumento per organizzare un efficace piano di prevenzione, sia dotando gli operatori di specifici e idonei mezzi di protezione, sia istruendo con corretta informazione/formazione gli operatori addetti alla manipolazione di specifiche sostanze. La conoscenza della potenza sensibilizzante e irritante di un agente costituisce inoltre un efficace strumento per la prevenzione secondaria in quanto facilita la formulazione di un preciso sospetto diagnostico e la richiesta di specifici esami di approfondimento. E' altresì molto utile per lo specialista allergologo nel momento dell'effettuazione dei patch test diagnostici, specie là dove non sono disponibili idonei estratti commerciali e dove pertanto si deve procedere all'effettuazione del test con il prodotto come tale. La conoscenza di tale parametro permette altresì una più corretta lettura del test stesso, specie relativamente alla possibilità di false positività legate al potere irritante diretto dell'agente testato.

Tabella 3: Professioni a maggior rischio di esposizione a nichel (da Angelini modificata)

Meccanici per auto
 Cassieri
 Addetti a catalisi mediante nichel
 Lavoratori e fabbricatori della ceramica
 Addetti alle fotocopiatrici
 Lavoratori di tintorie
 Addetti all'industria elettronica
 Addetti all'industria galvanica
 Professioni a contatto con inchiostri
 Gioiellieri
 Fabbricatori di candele di accensione
 Fabbricatori di batterie e di accumulatori
 Lavoratori della gomma
 Lavoratori dell'industria metalmeccanica
 Dentisti e odontotecnici
 Cuochi
 Parrucchieri

Si raccomanda al proposito di porre attenzione non solo alla frase di rischio stabilita dalle direttive CEE R43 ("Può causare sensibilizzazione da contatto cutaneo") riportata per il prodotto al punto 15 della scheda di sicurezza a 16 punti, ma anche alle frasi di rischio indicate al punto 2 per i singoli componenti, la cui % nel prodotto potrebbe essere inferiore a quella indicata dalla norma vigente per l'etichettatura globale del prodotto, ma sufficiente, in soggetti sensibilizzati, allo scatenamento della manifestazione clinica.

Circa la potenza sensibilizzante delle sostanze sia l'Unione Europea (24) sia l'Organizzazione Mondiale della Sanità (25) hanno messo a punto dei criteri per la classificazione delle sostanze chimiche. Per i metodi utilizzati proposti dai due organismi si rimanda al lavoro di Basketter e colleghi (26). Le sostanze e le preparazioni per cui sono stati descritti effetti sulla cute dovranno essere classificate con il simbolo Xi, indicatore di danno "irritante" e con la frase di rischio R43 = può causare sensibilizzazione da contatto cutaneo.

E' comunque da sottolineare che l'etichettatura dei prodotti non può essere considerata esaustiva, poiché non sempre le schede di sicurezza danno informazioni complete su tutti i componenti del prodotto (es.: additivi).

Anche nel caso di assenza nel ciclo tecnologico di sostanze per le quali le schede di sicurezza o la letteratura specifica evidenzino l'esistenza di un rischio di sensibilizzazione da contatto, a fronte di manifestazioni cutanee fortemente sospette per un eczema da contatto tra gli esposti, il medico competente dovrà prudenzialmente considerare tale ipotesi ed indirizzare il lavoratore interessato (a maggior ragione nel caso della presenza dell'affezione in più lavoratori) presso un servizio di allergologia o dermatologia professionale per un test epicutaneo specifico per la sostanza in uso lavorativo, pur sottolineando la difficoltà di esecuzione e di interpretazione dei test estemporanei, specie con sostanze non note (per questo problema si rimanda ai metodi diagnostici).

Riguardo al punto 2) potranno essere di utilità: a) le conoscenze epidemiologiche reperibili in letteratura sulla prevalenza di sensibilizzazione e di insorgenza clinica di dermatiti fra gli utilizzatori della sostanza in questione, ovvero tra gli addetti alla mansione oggetto di indagine; b) le informazioni sulla effettiva frequenza di sensibilizzazioni / dermatiti fra gli occupati nello specifico ambito lavorativo in esame.

Riguardo al punto 3), oltre alla durata, entità e ripetitività del contatto cutaneo, dovrà essere presa in considerazione l'eventuale presenza di condizioni ambientali e/o legate allo svolgimento della mansione capaci di favorire l'assorbimento delle sostanze. Il microclima caldo umido (tipico della stagione estiva ovvero di particolari cicli tecnologici) rappresenta una di tali condizioni. L'aria secca favorisce la disidratazione della cute e la formazione di ragadi attraverso le quali vi può essere un facilitato assorbimento. La copresenza di sostanze irritanti può a sua volta favorire la comparsa della sensibilizzazione alterando la normale protezione della cute.

L'uso di DPI adeguati è invece in grado di ridurre (idealmente di eliminare) la possibilità di un effettivo contatto cutaneo con le sostanze sensibilizzanti. Appaiono tuttavia critici, a tale riguardo, sia l'effettiva capacità protettiva specifica, sia le moda-

lità d'uso dei DPI. L'uso di DPI incongrui (permeabili alla sostanza) può (in particolare per i guanti) tradursi in un fattore di rischio aggiuntivo, potendo, con meccanismo occlusivo, facilitare l'insorgenza della dermatite.

Per alcune sostanze dermosensibilizzanti e dermoirritanti da contatto va inoltre tenuta presente la possibilità che le stesse raggiungano la cute per via aerogena in forma di vapori o fumi o adese a particolati che funzionano da veicoli. Si configura in questo specifico caso la possibilità della cosiddetta Airborne Contact Dermatitis (dermatite da contatto da sostanze aerotrasmesse).

Nella *tabella 4* (22) si riporta lo schema delle possibili vie di contatto delle sostanze con la cute.

Clinica

Il prurito è il sintomo fondamentale della DAC anche in campo professionale. Per la cute, la comparsa di sintomi anche sfumati, a scarsa specificità, talora solo soggettivi quali ad esempio il prurito, che è sintomo comune a tutte le dermopatie a carattere allergico, non va sottovalutato e impone un approfondimento anamnestico accurato. Più rari i sintomi soggettivi quali il bruciore, la sensazione di puntura e il dolore che depongono a favore di una DIC.

Obiettivamente il polimorfismo clinico riguardo sia alla comparsa delle eruzioni sia alla loro evolutività nel tempo è

caratteristico della DAC. I motivi di queste variazioni vanno ricercati nei fattori di suscettibilità individuali, nel tipo di agente causale, nelle modalità di esposizione, nelle diverse sedi colpite in relazione alle loro caratteristiche anatomico-funzionali, nonché al diverso momento in cui il soggetto giunge all'osservazione dello specialista. Anche le diverse reazioni soggettive relativamente al sintomo prurito, con le conseguenti lesioni secondarie al grattamento, e alla eventuale contemporanea azione di irritazione cutanea diretta da parte dell'agente possono contribuire a tale caratteristica. Possono esservi quadri clinici classici di eczema e forme non eczematose dell'allergia da contatto quali ad esempio, la DAC eritema poliformo-simile (frequente negli esposti a legni esotici e a metalli), la DAC a carattere lichenoide (descritta in letteratura in particolare negli esposti ai liquidi di sviluppo fotografico, ma anche in seguito al contatto ed esposizione a nichel e resine epossidiche), la dermatite da contatto pigmentata (3).

Diagnosi

L'iter diagnostico delle DAC prevede una serie di accertamenti mirati a formulare innanzitutto la diagnosi di malattia e poi a stabilirne la correlazione causale con l'attività lavorativa. Mentre la prima serie di accertamenti non si differenzia dalla diagnostica delle DAC non professionali (per approfondimenti si rimanda alle linee guida GIRDCA/SIDAPA 1999) (1) e richie-

Tabella 4: Vie di contatto delle sostanze con la cute

Gas

| | |
|--------------------|--|
| Contatto diretto | per via aerea |
| Contatto indiretto | per via aerea per assorbimento su altre sostanze manipolate (abiti, filtri nelle maschere) |

Liquidi

| | |
|--------------------|--|
| Contatto diretto | per immersione come spray per condensazione su superfici fredde |
| Contatto indiretto | per assorbimento della sostanza liquida su altre sostanze per contaminazione degli abiti attraverso i guanti o altri tipi di DPI |

Solidi

| | |
|--------------------|---|
| Contatto diretto | come forma solida se sufficienti ioni liberi come polvere generata dalle azioni meccaniche come fumi o particelle derivate dalla combustione (ad esempio nelle operazioni di saldatura) |
| Contatto indiretto | per contaminazione degli abiti per contaminazione di liquidi (ad esempio presenza di metalli nei fluidi emulsivi) |

de frequentemente la consulenza dermatologica, più complessa è la seconda serie di accertamenti, che deve stabilire con ragionevole grado di certezza e di evidenza scientifica la correlazione causale tra patologia ed esposizione professionale.

A questo proposito si rammenta la necessità, anche in questo campo, della compilazione di un'accurata anamnesi e di un attento esame obiettivo: la raccolta di informazioni deve essere la più dettagliata possibile e comprendere:

- 1) dettagliata descrizione della mansione svolta, con indicazione dei manufatti, prodotti, materiali, sostanze con cui il soggetto viene a contatto abitualmente o che sono occasionalmente o incidentalmente presenti in ambito lavorativo;
- 2) dispositivi di protezione personale (DPI) utilizzati (guanti, maschere, creme barriera ecc.) riguardo sia alla loro tipologia sia alle modalità d'uso;
- 3) modalità di detersione della cute;
- 4) caratteristiche dell'ambiente di lavoro (polverosità, umidità, temperatura);
- 5) descrizione accurata della mansione svolta (non è sufficiente la generica indicazione dell'attività professionale): vanno indicati gesti professionali, area del contatto, modalità dell'esposizione;
- 6) prima localizzazione della dermatite ed eventuali successive localizzazioni secondarie;
- 7) fenomeno arresto-ripresa in relazione all'attività lavorativa;
- 8) terapie locali praticate e loro risultato;
- 9) affezioni cutanee preesistenti;
- 10) eventuali fattori extraprofessionali di rilievo (abbigliamento ed accessori, cosmetici, hobby);
- 11) presenza di mancino.

Si sottolinea inoltre che, là dove possibile, prima di procedere all'esecuzione dei test diagnostici, specie per settori lavorativi con rischio per la cute meno noti e classici, è consigliabile, oltre alla compilazione di un'accuratissima anamnesi professionale relativa alla mansione effettivamente svolta, ai gesti professionali e ai DPI utilizzati (modalità d'uso e materiali), l'acquisizione delle schede tecniche e di sicurezza delle sostanze sospettate causa di DAC onde mirare il più possibile l'indagine diagnostica.

Riguardo all'effettuazione dei patch test che costituiscono il cardine nella diagnostica delle DAC, come già detto, si rimanda alle linee guida della GIRDCA SIDAPA (1). A questo proposito si ricordano alcuni aspetti peculiari nella diagnostica delle DAC professionali.

- a) In base all'esperienza pluriennale di vari centri qualificati ed ai dati pubblicati da vari Autori (2, 3, 11) abitualmente è consigliabile che il soggetto venga inizialmente testato con una serie standard di apteni (in Italia definita dal GIRDCA/SIDAPA).
- b) E' poi necessario in alcuni casi procedere ad ulteriori test utilizzando le cosiddette "serie fisse" specifiche per le varie

professioni e rappresentative delle principali sostanze in causa in quel settore. La tendenza, in particolare dei centri di riferimento, è quella di utilizzare prudentemente un numero elevato di apteni. Questo tipo di approccio, se trasferito nei centri operativi sul territorio, comporterebbe un carico di lavoro non indifferente per l'operatore, costi gestionali non trascurabili e, data la possibile necessità di procedere ai test in tempi successivi (in relazione all'elevato numero di apteni da testare), un consumo di tempo per il paziente non privo di rilevanza sociale. Scopo di un nostro lavoro, che è stato oggetto di una tesi di laurea, è stato da un lato quello di valutare la distribuzione della positività per i vari apteni testati, dall'altro quello di correlare la distribuzione delle positività apteniche con le varie categorie professionali, al fine di individuare l'effettiva capacità diagnostica dei diversi apteni utilizzati, con particolare riferimento a quelli non inseriti nella serie GIRDCA. Dai nostri dati emerge che sui 943 pazienti testati con la serie GIRDCA allargata, il 46,2 % ha presentato qualche positività all'interno della serie: degli 884 soggetti testati con le serie fisse, il 14,6% ha presentato una qualche positività per questi apteni. Questo dato pone in evidenza una notevole differenza nella frequenza di riscontri positivi fra la serie GIRDCA e l'insieme delle serie fisse, pur essendo la frequenza di effettuazione globale dei due ordini di test sovrapponibile. Ciò potrebbe derivare da una erronea scelta di apteni extra testati, ma tenuto conto del fatto che la scelta è stata basata sulla già citata consolidata "esperienza" dei due centri partecipanti, sui dati della letteratura nella scelta delle serie extra GIRDCA, sulla corretta lettura delle schede tecniche e di sicurezza, ciò non sembrerebbe essere il vero motivo della assai scarsa frequenza di tali ultime positività. La scarsa frequenza della maggior parte degli apteni extra GIRDCA deriva presumibilmente dal fatto che i principali allergeni per contatto sono probabilmente già quelli non a caso inseriti, in base a considerazioni epidemiologiche, nelle varie serie standard consigliate dalle società scientifiche. Dai dati sopraccitati è emerso che gli apteni extra GIRDCA risultati più positivi (peraltro alcuni già inseriti nelle miscele della batteria standard) sono 1-3 difenilguanidina, il tetraetiltiurame disolfuro, il benzoile perossido, il palladio cloruro, il fosforo sesquisolfuro, l'ammonio persolfato, la paratoluilendiamina, il balsamo del Tolù, il tetrametiltiuram monosolfuro, il p-ter-butilcatecolo, olio di trementina, il tetrametil tiuram disolfuro e la trietanolamina. La distribuzione di frequenza delle positività per singolo aptene extra GIRDCA riguardava soprattutto la categoria dei parrucchieri, i metalmeccanici e gli operatori della sanità. La raccomandazione a testare gli apteni delle serie fisse con numero però di apteni limitato a quelli maggiormente rappresentativi riguardo alla frequenza di positività, emerge altresì dai dati della letteratura (27, 28).

- c) Alcune considerazioni a parte vanno fatte per i patch test con materiali lavorativi eventualmente forniti dal soggetto (cosiddetti test estemporanei), presenti in ambiente di lavoro e non testabili in altro modo in quanto non disponibili gli equivalenti estratti commerciali. Tale metodica impone particolare cautela per la maggiore frequenza di reazioni falsamente positive. In gran parte dei casi tali apteni possono essere testati in opportuni veicoli allo 0,1 - 1%; in assenza di

reazione si può aumentare sino alla concentrazione del 5%. Per la valutazione delle concentrazioni e dei veicoli delle diverse sostanze da testare si rimanda a specifici elenchi di facile consultazione ed esaustivi della maggior parte delle sostanze chimiche in uso (2, 3, 11, 29). E' sempre meglio testare la sostanza prima in aperto e poi con occlusione. La specificità della reazione dovrebbe essere inoltre validata con analoghi test su volontari sani non esposti (idealmente 20 soggetti). Si sottolinea che anche con i patch test estemporanei non tutte le sostanze sono tecnicamente testabili o per proprietà intrinseche delle sostanze stesse (noto elevato potere irritante, elevata volatilità) o per la difficoltà a diluirle in opportuno veicolo. Dei prodotti da testare estemporaneamente devono essere fornite le schede tecniche e di sicurezza oltre a un campione degli stessi in opportuno contenitore etichettato. Alcuni prodotti solidi (quali ad esempio tessuti, gomma, piante, legni, carta) possono essere testati come tali in particelle finemente suddivise oppure utilizzando un estratto del prodotto in acqua, etanolo, acetone. In caso di test con oli minerali, si raccomanda di saggiare opportunamente diluiti sia quelli non ancora usati sia quelli usati (che sicuramente contengono contaminanti) (1).

Nel caso in cui non si conoscano le proprietà irritanti delle sostanze da testare è preferibile procedere all'*open test* che trova indicazione, oltre che nelle DAC classiche (in cui sia necessario utilizzare sostanze o prodotti forniti dal paziente dotati di possibile attività irritante o possibile causa di effetti sistemici da assorbimento sotto occlusione), nell'orticaria da contatto e nella dermatite da contatto con proteine.

Da ricordare, là dove non possibile l'effettuazione del patch test, il *test d'uso* che riproduce la manipolazione lavorativa di un prodotto, consente di riprodurre il quadro della dermatite

da contatto, ma non ne chiarisce la natura (allergica o da contatto irritante) (11). Le metodiche più in uso sono:

- *handling test*: consiste nella manipolazione del prodotto in esame per circa 15 minuti. La lettura si effettua poi a distanza di 48-72 ore. Il test si esegue anche in caso di orticaria da contatto e di dermatite da contatto con proteine con lettura immediata a 20-60 minuti

- *rubbing test*: consiste nello strofinamento del prodotto in esame per circa 15 minuti sulla superficie volare dell'avambraccio. Le indicazioni e i tempi di lettura sono gli stessi del precedente

- *ROAT* (Repeated Open Application Test): consiste nell'applicazione di una minima quantità di sostanza su un'area di cute, solitamente a livello della superficie flessoria dell'avambraccio, 2 volte al giorno finchè non appare la reazione per un massimo di sette giorni.

E' raccomandabile che le metodiche dei test riportate al punto c) siano eseguite solo da Centri con abituale e specifica esperienza, tenuto conto della loro complessità e delle notevoli difficoltà di esecuzione e soprattutto di interpretazione.

Si ricorda inoltre che la ripetizione indiscriminata dei test epicutanei (a parte le innegabili complicazioni logistiche e organizzative) è descritta in letteratura come capace di indurre di per sé sensibilizzazione verso gli apteni testati. Si rammenta in particolare che l'esecuzione di test "predittivi" per valutare la probabilità di futura manifestazione allergica in ambito di visita preventiva è da evitare, in quanto i test di per sé possono indurre sensibilizzazione e non identificano chi potrà successivamente sensibilizzarsi. (3, 12, 30). Appare giustificata la richiesta di test epicutanei per specifiche sostanze lavorative se esiste un fondato

Tabella 5: Differenze maggiori tra dermatiti allergiche da contatto e dermatiti irritative

| Parametro | Irritativa (DIC) | Allergica (DAC) |
|--|------------------------------------|--|
| <i>Dose-dipendenza</i> | sì | possibile |
| <i>Richiesta esposizione precedente</i> | no | sì |
| <i>Percentuale di soggetti esposti con manifestazioni</i> | variabile | bassa |
| <i>Patogenesi immunologica</i> | no | sì |
| <i>Lesioni presenti anche a distanza dalla sede del contatto</i> | no | sì |
| <i>Prevalente aspetto clinico delle lesioni</i> | secche eritemato-desquamative | eritemato-vescicolose, essudanti (acuzie) o eritemato-desquamative (cronicità) |
| <i>Prurito</i> | incostante | notevole |
| <i>Bruciore</i> | presente | raro |
| <i>Sedi</i> | circoscritta alla zona di contatto | tendenza alla estensione oltre la zona del contatto |
| <i>Recidive</i> | lente | rapide |

sospetto che possa esserci una preesistente sensibilizzazione specifica o perché il soggetto in esame ha lavorato in industrie simili o perché c'è comunque la possibilità di esposizione reale e quindi di contatto con l'agente causale anche al di fuori dello specifico ambiente di lavoro.

Un accenno alle DIC è utile ai fini di diagnosi differenziale. La dermatite da contatto irritante (DIC o DCI) o eczema da aggressione diretta è una dermatite provocata da agenti chimici, fisici o biologici che provocano un danno diretto nella sede di contatto, proporzionale al tipo e alla intensità della causa con ampio spettro di segni clinico-morfologici, dalla semplice desquamazione alla necrosi. Nella genesi della malattia prevalgono le caratteristiche della noxa patogena e l'organismo in genere reagisce in maniera univoca.

La diagnosi è di tipo clinico (anamnesi accurata associata alle conoscenze sulle proprietà irritanti della specifica sostanza e della tipologia del lavoro, consulenza specialistica dermatologica specie per la diagnostica differenziale, test arresto ripresa con l'attività lavorativa, riesposizione alla sostanza sospettata in condizioni controllate). Non sono disponibili test in vivo e/o in vitro per confermare e confortare la correlazione causale. Nella *tabella 5* sono riportate le maggiori differenze tra DIC e DAC.

Forme particolari di DAC professionale

La dermatite da contatto con apteni volatili o aerotrasmessa o "Airborne Contact Dermatitis" (ACD) è indotta da agenti trasportati per via aerea. Le sostanze in causa possono trovarsi sotto forma di fumi, vapori, gas, aerosoli, particelle solide (30). Le sedi colpite sono quelle esposte all'aria: viso (soprattutto palpebre superiori), collo, decoleto, mani, polsi, avambracci e, specie nelle donne, gambe anche se, specie per materiali in forma di polveri o resine che si insinuano sotto gli abiti, la dermatite interessa anche le parti coperte. In questi casi è necessaria la diagnosi differenziale con la fotodermatite da contatto, nella quale sono abitualmente risparmiate le sedi "ombreggiate", quali le regioni retroauricolari, il triangolo sottomentoniero e le sedi coperte dai capelli (cuoio capelluto e faccia posteriore del collo). In ambiente professionale di solito questo tipo di dermatite da contatto è accompagnata da localizzazione delle lesioni alle mani per la possibilità di un meccanismo di contatto anche diretto con le sostanze. Il quadro clinico è multifforme e dipende dalla natura della sostanza e delle sue intrinseche caratteristiche irritative e/o allergizzanti. Si potranno quindi avere casi di DIC, DAC, eruzioni simili all'eritema polimorfo, orticaria da contatto, dermatite pigmentata.

Diagnosi. La diagnosi di dermatite da contatto aerotrasmessa può creare difficoltà in quanto in alcuni casi possono mancare le concomitanti più tipiche manifestazioni a carico delle mani e degli arti superiori, a seguito della protezione fornita dai Dispositivi di Protezione Individuale.

L'individuazione della o delle sostanze sensibilizzanti viene effettuata anche in questo caso mediante i test epicutanei.

Dermatite da contatto con proteine: una manifestazione con i caratteri clinici dell'eczema, causata però da una reazione da contatto immediata, su base allergica (probabilmente IgE-mediata) o non allergica, dovuta all'assorbimento di proteine da

parte di cute sana o danneggiata. E' frequente in ambito professionale nel settore alimentare e negli operatori a contatto con sostanze vegetali. Nel settore sanitario è stata descritta nei soggetti sensibilizzati al lattice. In sede di contatto (solitamente le mani) insorgono entro 30 minuti circa prurito, eritema, edema, e vescicolazione.

Per la diagnosi le metodiche in uso sono:

- prick test
- prick by prick con la sostanza come tale
- RAST
- test d'uso (Handling o Rubbing test)

Orticaria da contatto: consiste in una risposta cutanea localizzata e transitoria, eritemato-edematosa (pomfoide) o solo eritematosa, scatenata nel giro di breve tempo (minuti) dal contatto della cute con alcune sostanze rapidamente assorbibili. Può essere immunologica o non immunologica. Gli esempi più classici in ambito professionale sono l'orticaria da guanti in lattice di gomma naturale e da manipolazione di alimenti. Può avere una patogenesi immunologica IgE-mediata o non immunologica. Nel primo caso le lesioni possono non essere limitate alla sede di contatto, con possibilità anche di sintomi a carico di altri organi bersaglio delle reazioni di ipersensibilità immediata; nel secondo caso è limitata alla sede di contatto.

Diagnosi.

- prick test
- RAST (dosaggio delle IgE sieriche specifiche)
- test d'uso (Handling test)
- test di indossamento di guanti in lattice
- scratch test (patch test previa leggera scarnificazione).

Le principali cause di orticaria da contatto sono riassunte nella *tabella 6 (3)*.

Al termine di questa sintetica revisione delle metodiche diagnostiche in uso per le dermatiti da contatto professionale, si sottolinea che il patch test di per sé ha valore indicativo, non di formale prova di tecnopatia, in quanto può svelare sensibilizzazioni pregresse o anamnestiche. E' solo dalla valutazione complessiva dell'esito dei test, ma anche dei dati anamnestici, clinici, di conoscenza delle effettive modalità qualitative e quantitative di esposizione e di protezione che si può fondatamente formulare una diagnosi di tecnopatia cutanea (4).

Non ci sono regole per stabilire l'importanza clinica della positività di un test: risultano utili solo il bagaglio di conoscenza e l'esperienza dello specialista chiamato all'interpretazione. D'altra parte la negatività dei patch test non esclude completamente la possibile eziologia allergica di una tecnopatia. La negatività potrebbe infatti essere legata alla mancata testificazione delle sostanze causali, specie nel caso di esposizioni multiple o all'impropria modalità di esecuzione del test stesso (insufficiente concentrazione della sostanza, erroneo veicolo, occlusione insufficiente, lettura del test non prolungata nel tempo, aptene degradato) (1).

Tabella 6: Principali agenti eziologici di orticaria da contatto immunologica (da Adams, modificata)

ALIMENTI

Latte e derivati
Uova
Frutti di mare
Frutti
Farine
Miele
Noci e semi
Carni
Spezie
Muffe
Lieviti
Verdure

PROFUMI E AROMATIZZANTI

Balsamo del Perù
Acido benzoico
Aldeide cinnamica
Mentolo

PRODOTTI PER LA CURA DEI CAPELLI

Blu basico 99
Hennè
Proteine animali idrolizzate
Parafenilendiamina

FARMACI

Antibiotici

Ampicillina
Bacitracina
Cefalosporine
Cloramfenicolo
Gentamicina
Iodoclorochina

Mezlocillina

Neomicina

Penicillina

Rifampicina

Streptomina

Antiparassitari

Lindano

Antineoplastici

Cisplatino

Mecloretamina

Difenilciclopropenone

Fenotiazinici

Pirazolonici

METALLI

Iridio

Composti fluorescina mercuriale

Nichel

Platino

Rodio

ORGANISMI ANIMALI,

FLUIDI, SECREZIONI

Argas reflexus
Sangue
Chironomidi
Scarafaggi
Peli
Intestino, capelli, fegato, placenta
liquido amniotico, saliva, fluido seminale
Seta
Ragni

SOSTANZE VEGETALI

Alghe
Betulla
Bougainvillea
Crisantemo
Cincona
Cotoneaster
Elm tree
Eruca sativa
Eucalyptus
Ficus benjamina
Grevillea juniperina
Hakea suerveoleus
Licheni
Gigli
Limba
Mogano
Mulberry
Obece
Fagiolo
Teak
Tulipani

CONSERVANTI/GERMICIDI

Ammoniaca
Alcool benzilico
Idrossitoluene mutilato
Cloramina
Clorexidina
Formaldeide
o-fenilfenolo
Parabeni
Fenilmercurio acetato
Fenilmercurio propinato
Polisorbato
Ipoclorito di sodio
Sorbitan monolaurato
Sorbitan sesquioleato

GOMMA

Proteine del lattice naturale
Ditiocarbamati
Morfolinmercaptobenzotiazolo
Miscela di gomma nera
Polvere di guanti in gomma

MISCELLANEA

Acido acrilico
Alcool amilico
Alcool butilico
Alcool isopropilico
Alcool etilico
p-aminodifenilamina
Ammoniotiazolo
Ammonio cloridrato
Poliammide alifatica
Benzofenone
Carta per fotocopie carbonless
Dietiltoluamide
Resine epossidiche
Etilendiamina
Alcoli della lanolina
Metiletilchetone
Anidride metiltetraisoftalica
Acido naftilacetico
Nylon
Papaina
Patent Blu
Perlon
Fosforo sesquisolfuro
Polietilenglicole
Potassio ferricianide
Seta
Silicato di sodio
Sodio sulfide
Solfuro diossido
Terpinilacetato
1,1,1-Tricloroetano
Tabacco
Vinilpiridina

Bibliografia essenziale

1. Commissione SIDEV/GIRDCA: Linee - guida sulla diagnostica della dermatite da contatto. *G Ital Dermatol Venereol* 1999; 134 (suppl 2): 1-19.
2. Angelini G, Vena AV. Dermatologia Professionale e Ambientale. 1 edizione ISED, Brescia, 1999.
3. Adams RM. Occupational skin disease. WB Saunders Company, Philadelphia, 1999.
4. Bedello PG. Dermatosi professionali. In: Scansetti G, Piolatto PG, Perrelli G (Ed). *Medicina del Lavoro, Torino, Minerva Medica, 2000, p. 271-83.*
5. Saia B, Cirila A, Fabri G, Innocenti A et al. La diagnosi delle Allergopatie, oggi. *Atti del 52° Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale, Palermo 28 settembre - 1 ottobre 1989, vol 1, 333-85.*
6. I.N.A.I.L.. Primo rapporto annuale 1999. Roma, luglio 2000. Direzione Centrale Roma. www.inail.it
7. Crippa M, Belleri L, Alessio L. Dermatopatie allergiche occupazionali: studio multicentrico lombardo *Atti del 2° congresso Nazionale SIDAPA, Milano, 25-26 ottobre 2001, p. 19.*
8. Mantovani C, Vietti F, Bena A. Osservatorio Regionale Permanente per la Ricerca Attiva delle Allergopatie Professionali (studio PRiOR), dati 1996-2000.
9. Bena A, D'Errico A, Mirabelli D. A system for the active surveillance of occupational bronchial asthma: the results of two years of activity of the PRiOR program. *Med Lav* 1999; 90 (4):183-9.
10. Sertoli A, Francalanci S, Acciai MC, Angelini G et al. Indagine epidemiologica GIRDCA sulle dermatiti da contatto in Italia (1984-1993). Dermatite da contatto professionali (nota III). *Bollettino di dermatologia allergologica e professionale* 11(1-2): 175-94.
11. Sertoli A. Dermatologia Allergologica Professionale e Ambientale. Ed. *Il Pensiero Scientifico, Roma, 1991.*
12. Menné T, Christophersen J, Maibach HI. Epidemiology of allergic contact sensitization in: *Schlumberger HD (Ed.), Epidemiology of allergic diseases. Karger, Basel. 1987, p.132-61*
13. Cronin E, MC Fadden JP. Patients with atopic eczema become sensitized to contact allergens. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 225-8.
14. Ingordo V, D'Andria G, D'Andria C. Frequency of allergic contact dermatitis in atopic patients (among a patch test population). *Ann Ital Dermatol Allergol* 2002; 56: 56-62.
15. Sheretz EF, Storrs FJ. Contact Dermatitis. in: *Rosenstock L, Cullen MR (Eds.), Text-book of clinical and occupational medicine. Saunders, Philadelphia, 1994, cap. 20.1, p. 514-30.*
16. Cotterill JA. Constitutional skin disease in industry. In *Griffiths WAD, Wilkinson DS (Eds), Essentials of industrial dermatology. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1985, Cap. 4, p. 38-46.*
17. Klas PA, Corey G, Storrs FJ, Chan SC, Hanifin JM. Allergic and irritant patch test reactions and atopic disease. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 121-4.
18. Saia B, Marcer G, Moscato G, Romano C. Criteri di controllo periodico dei lavoratori esposti a rischio allergologico. *Atti 62° Congresso Nazionale della Società Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale, Genova, 29 settembre - 2 ottobre 1999, p. 157-71.*
19. Löffler H, Effendy I. Skin susceptibility of atopic individuals. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 239-42.
20. Clark AR, Sherertz EF. The incidence of allergic contact dermatitis in patients with psoriasis vulgaris *Am J Contact Dermat* 1998; 9: 96-9.
21. Heule F, Tahapary GJM, Bello CR, Van Joost TH. Delayed-type hypersensitivity to contact allergens in psoriasis. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 78-82.
22. Packham CL. Risk assessment and exposure control in an occupational setting. In *Elsner P, Lachapelle JM, Maibach HI (Eds), Prevention of contact dermatitis, Curr Probl Dermatol, Basel, Karger, 1996, vol 25, p. 133-44.*
23. Basketter D, Evans P, Gerberick GF et al. Factors affecting thresholds in allergic contact dermatitis: safety and regulatory considerations. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 1-7.
24. EC (1996) Annex to Commission Directive 96/54/EC. *Off J Eur Comm L248: 1-230. EC Annex 1.*
25. WHO: Criteria for classification of skin and airway sensitizing substances in the work and general environments. *Flyholm MA, Andersen KE, Baransky B, Sarlo K. (Eds.)WHO 1997.*
26. Basketter DA, Flyholm MA, Menné T. Classification criteria for skin-sensitizing chemicals: a commentary. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 175-82.
27. Francalanci S, Giorgini S, Ricci L, Sertoli A Patch testing by additional series of allergens: results of a 3-years period. *Ann Ital Dermatol Allergol* 2001; 55: 69-75.
28. Feltrin G, Baruffini A, Crippa M et al. DAC e attività di lavoro: serie professionale per test epicutanei. *G Ital Med Laverg*

2002; 24: 228.

29. De Groot AC. Patch testing. Test concentrations and vehicles for 3700 allergens. *Elsevier, Amsterdam, 1994.*

30. Bruze M, Condé-Salazar L, Goossens A, Kanerva L, White

IR. Thoughts on sensitizers in a standard patch test series. *Contact Dermatitis 1999; 41: 241-50.*

31. Huygens S, Goosen A. An update on airborne contact dermatitis. *Contact Dermatitis 2001; 44: 1-6.*

ASMA, RINITE, INFEZIONI E SPORT

FEDERICA GANI - ALESSANDRO BRAIDA - GIANNI PASSALACQUA*
CARLO LOMBARDI** - MASSIMO LANDI*** - GIANENRICO SENNA****

Servizio di Allergologia Respiratoria, Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Torino
Azienda Ospedaliera San Luigi Orbassano

* Clinica di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Dimi, Università di Genova

** Unita' Semplice di Allergologia U.O. Medicina Interna, Ospedale Sant'Orsola, Brescia

*** Pediatria ASL1 Torino

**** Servizio di Allergologia, Ospedale Maggiore, Verona

RIASSUNTO

Attualmente l'attività sportiva fa parte della vita quotidiana della maggior parte degli individui. Un rilevante problema per coloro che praticano sport è rappresentato dall'asma e dalla rinite allergica. L'esercizio fisico infatti è un potente agente scatenante l'asma sia nei soggetti atopici che non, probabilmente inducendo modificazioni osmolarie della mucosa bronchiale con conseguente degranolazione mastocitaria. Circa l'80% degli asmatici manifesta una riacutizzazione della malattia durante l'esercizio fisico, in particolare i bambini. La corsa è lo sport che scatena più facilmente asma mentre il nuoto è in genere considerato non asmogeno ma l'inalazione di cloro può talora favorire la comparsa del broncospasmo.

Oltre il 30% degli atleti che praticano attività agonistica soffre di allergopatie e l'asma da sforzo così come l'aumentata reattività bronchiale sono presenti in molti di essi (in particolare corridori, sciatori di fondo e nuotatori) senza peraltro impedire successi durante le competizioni.

Un'altra problematica recentemente emersa negli atleti riguarda le infezioni virali. È stato infatti dimostrato che lo sportivo, in particolare se pratica attività agonistica, dopo esercizio fisico intenso, è soggetto a infezioni delle prime vie respiratorie che possono assumere notevole importanza clinica. Ciò probabilmente perché l'individuo va incontro a modificazioni immunologiche, che comportano un'immunosoppressione transitoria presente tra la terza e la settantaduesima ora dopo la sospensione della pratica sportiva. Altri fattori sembrano influire su questo fenomeno come lo stile di vita, e l'alimentazione.

Infine alcuni atleti soffrono di riniti non allergiche; tra queste è stata descritta la rinite da freddo che colpisce non solo gli sciatori, ma anche coloro che praticano sport all'aria fredda e secca. Questa patologia è carat-

terizzata per lo più da rinorrea e risponde bene alla terapia con ipratropio bromuro.

Da quanto si evince in letteratura però l'asma e le allergopatie non rappresentano un limite all'attività sportiva purché curate in modo adeguato. Anche l'attività agonistica può essere effettuata senza problemi: alcuni atleti sono stati addirittura campioni Olimpionici. Infine con una dieta equilibrata, se il soggetto è in buone condizioni psichiche e fisiche, l'incidenza delle infezioni virali può essere ridotta.

PAROLE CHIAVE

Asma - Rinite - Esercizio fisico - Allergia - Sport.

Not. Allergol. 2002; 21: 116-24

INTRODUZIONE

L'attività sportiva rappresenta una componente importante della vita di ciascun individuo; possiamo dire che negli ultimi anni lo stress della vita quotidiana ha fatto sì che l'esercizio fisico, così come lo sport agonistico, rappresentino un mezzo per scaricare le tensioni emotive. Essi sono infatti considerati una sorta di terapia non solo fisica ma soprattutto psicologica, comportando un aumento della socializzazione e dell'autostima del singolo soggetto.

Le patologie che colpiscono l'apparato respiratorio rappresentano un problema per chi vuole praticare sport e tra queste quelle indubbiamente più rilevanti dal punto di vista epidemiologico, e soprattutto clinico, sono le allergopatie e l'asma in generale. Attualmente è stato evidenziato un aumento delle malattie allergiche che colpiscono una percentuale variabile dal 10 al 40% degli individui, soprattutto nei paesi a maggiore sviluppo industriale. In Italia la prevalenza di asma allergica si aggira sul

5-7 % e della rinite su circa il 10% aumentando sempre più la percentuale di soggetti affetti da entrambe le malattie (oltre il 70%) (1).

E' opinione comune che le allergopatie respiratorie rappresentino un fattore limitante la pratica sportiva, per cui i pazienti allergici vengono ghezzati per la paura che lo sport possa peggiorare la loro malattia. Questo comporta soprattutto nei bambini o nei giovani allergici, la sensazione di sentirsi diversi, di non poter condurre una vita analoga ai sani e tutto ciò può far nascere in loro problemi psicologici, talora rilevanti.

I dati epidemiologici riguardanti coloro che svolgono attività agonistica ad alto livello sono però rassicuranti e indicano che le allergopatie, purchè opportunamente curate, non rappresentano alcun limite alla pratica sportiva.

Se analizziamo infatti la popolazione di atleti che ha partecipato ai Giochi Olimpici di Sydney (2000) il 41% soffriva di rinite allergica e il 29% della forma stagionale. Tra i vari sportivi, coloro che praticavano sport acquatici erano maggiormente colpiti dalla rinocongiuntivite (2) e i soggetti atopici lamentavano più sintomi e una peggiore qualità di vita rispetto ai non atopici. Gli autori di questo studio perciò hanno sottolineato come sia importante evidenziare le allergopatie e curarle adeguatamente, altrimenti le riniti allergiche possono costituire un grosso problema per la performance dell'atleta.

Riguardo l'asma, nella popolazione sportiva agonistica, è stato evidenziato come tale malattia fosse più comune negli atleti che hanno partecipato ai Giochi Olimpici invernali del 1998 (circa il 20%) rispetto ai partecipanti ai giochi estivi sia del 1984 che del 1996, a dimostrazione che l'ambiente dove viene praticato lo sport rappresenta un importante fattore nel determinare asma (3). E' stata inoltre messa in evidenza una differente prevalenza a seconda dello sport praticato in quanto la frequenza di asma è risultata maggiore in coloro che praticavano sport di resistenza rispetto a quelli di velocità e di potenza.

Analizzando la frequenza di asma e di allergia negli atleti di sport estivi dal 1976 al 1996, è emerso come il 15% degli atleti soffrisse di asma o facesse uso di farmaci antiasmatici. L'asma era più comune nei ciclisti, podisti e nuotatori e il 36-79% di questi ultimi presentava iperreattività bronchiale (IBA).

In tutti gli atleti che praticavano attività sportiva estiva è stata evidenziata una stretta correlazione tra atopia, pollinosi e asma ad indicazione che l'esposizione allergenica era il principale fattore causale dell'asma in questo gruppo di soggetti. La maggiore frequenza di broncospasmo nei nuotatori deriverebbe invece dall'esposizione al cloro e derivati, che irritano la mucosa bronchiale e forse anche dal fatto che il nuoto è lo sport che viene maggiormente raccomandato agli allergici. Negli sciatori invece non è stata dimostrata alcuna correlazione tra asma e atopia, facendo così pensare che nella patogenesi della malattia in questi atleti intervenga l'esposizione all'aria fredda (4). Da questi dati si deduce che le allergopatie e l'asma hanno un notevole impatto sociale e devono essere tenute in debita considerazione ma è altrettanto vero che il paziente allergico e/o asmatico opportunamente trattato può praticare qualsiasi sport, anche a livello agonistico.

Aspetti terapeutici pratici

Il paziente atopico, che presenta asma e/o rinite allergica e vuole praticare attività sportiva (agonistica e non), dovrà

innanzitutto controllare la propria malattia con farmaci opportuni. Per coloro che praticano attività agonistica le norme attualmente vigenti riguardo l'anti doping consentono l'uso della maggior parte dei prodotti comunemente impiegati nell'asma. E' concesso infatti l'uso di steroidi topici e, per quanto riguarda i beta2 stimolanti, la terbutalina, il salbutamolo e il salmeterolo, sempre ad uso topico. Vietato è l'uso del clenbuterolo, impiegato talvolta anche in soggetti non asmatici con l'obiettivo di migliorare le prestazioni, in quanto possiede attività anabolizzante (5). E' necessario però dichiarare l'uso di questi farmaci alle autorità medico sportive, presentando la relativa certificazione medica (6). Gli anticolinergici inalatori e i teofillinici orali non hanno alcuna restrizione.

Per quanto concerne la rinite allergica l'uso degli antistaminici è libero purchè non associati a sedativi o efedrina, ma alcune Federazioni Internazionali (quelle di tiro, arco, biathlon e pentathlon) non ne permettono l'uso in competizione.

E' molto importante non sottovalutare la rinite, in quanto un buon funzionamento del naso può essere utile nel prevenire l'asma da sforzo. Recentemente infatti è stato dimostrato come curando correttamente la rinite nei soggetti affetti da rinite ed asma, migliora anche l'asma a indicazione della stretta correlazione tra vie aeree superiori e inferiori; questo concetto è stato espresso chiaramente dal documento ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma) steso all'inizio del 2001 dall'OMS (7). Raccomandabili sono inoltre le norme di profilassi atte a limitare il più possibile il contatto con l'allergene, utili sia nel rinitico che nell'asmatico. Difficile è evitare il contatto con i pollini: i Giochi Olimpici di Sydney, che si sono svolti in primavera, hanno probabilmente influenzato le performance degli atleti allergici ai pollini, laddove lo sforzo aerobico era prevalente (2). Più facile invece è evitare il contatto con l'acaro (che causando una flogosi persistente può facilmente scatenare rinite ed asma) mettendo in atto banali norme di profilassi, quali evitare gli ambienti umidi ricchi di moquettes o tappeti e ricoprire divani e letti con appositi coprimaterassi.

Sempre facente parte della profilassi, nei soggetti selezionati, può essere utile l'impiego dell'immunoterapia specifica che, come documentato recentemente in letteratura, oltre a ridurre la flogosi allergica e i sintomi conseguenti, sembra influire sulla storia naturale delle malattie allergiche inibendo l'evoluzione della rinite in asma (8).

Il paziente opportunamente trattato per la sua allergopatia deve inoltre porre particolare attenzione a sintomi che possono indicare la comparsa di asma da sforzo quali la tosse secca, la difficoltà respiratoria, la cefalea con il senso di costrizione toracica o il malessere generale dopo esercizio fisico, in quanto possono essere le uniche manifestazioni della malattia e devono indurlo a consultare il medico per modificare la terapia antiasmatica in atto (vedi *asma da sforzo*).

ASMA DA SFORZO

L'esercizio fisico è un agente scatenante l'asma così potente che taluni pazienti lo identificano come l'unico responsabile della malattia.

E' stato infatti dimostrato come circa l'80% dei soggetti asmatici lamenti la comparsa dei sintomi praticando attività sportiva, in particolare la popolazione pediatrica (9).

Nella pratica clinica bisogna distinguere però i soggetti asmatici

che possono lamentare riacutizzazioni della malattia in seguito ad esercizio fisico, da coloro che sono inizialmente asintomatici ma che, praticando particolari sport come quelli di resistenza, sviluppano negli anni asma durante la loro attività.

L'atopia è significativamente associata all'asma da esercizio fisico e vi è una stretta correlazione tra multipositività agli skin tests e gravità dell'asma stessa.

All'11,2% degli atleti americani dei Giochi Olimpici di Los Angeles del 1984 è stata diagnosticata asma da sforzo (10) e uno studio recente (4) ha messo in evidenza come sempre negli atleti olimpionici la frequenza di broncospasmo indotto da esercizio fisico variava da 3 al 35% a seconda delle condizioni stagionali nelle quali veniva praticato il test, del test utilizzato e della popolazione di atleti studiata (maggiore negli sciatori di fondo e nuotatori).

I sintomi generalmente compaiono 5-10 minuti dalla cessazione dell'esercizio fisico con tosse, dispnea, respiro sibilante e senso di costrizione toracica che tendono a regredire nel giro di al massimo un'ora. A questa fase segue un periodo cosiddetto refrattario di circa due ore durante il quale uno sforzo nuovo è ben tollerato dal soggetto.

Per la diagnosi è necessario eseguire il test da sforzo facendo correre il soggetto liberamente, su treadmill o al cicloergometro per 5-8 minuti nelle condizioni ambientali che meglio riproducono le situazioni che normalmente provocano al paziente la crisi d'asma. Viene poi misurato il VEMS ad intervalli di 5 minuti per 30 minuti e il test è considerato positivo quando questo parametro cala del 10% o più negli atleti e del 15% o più in coloro che svolgono vita sedentaria (11).

E' stato recentemente dimostrato come vi siano differenze tra i dati ottenuti con il test eseguito in laboratorio e quello sul campo, in quanto è più facile manifestare sintomi durante la competizione che nel corso del test di laboratorio (12).

Patogenesi

L'asma da sforzo sembra principalmente dovuta alle modificazioni dell'osmolarità a livello del film mucoso bronchiale indotte dall'iperventilazione e soprattutto dal raffreddamento dell'aria inspirata. L'iperosmolarità dovuta alla perdita di acqua per evaporazione, provocherebbe la degranolazione mastocitaria con conseguente liberazione di mediatori in grado di scatenare il broncospasmo. Ciò è documentato da un aumento nel liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL) e nel siero di questi soggetti di istamina e di fattore chemiotattico per i neutrofili e, sulla mucosa bronchiale, dal rinvenimento di mastociti degranulati (13). Sembra che l'iperosmolarità determini anche il rilascio di neuropeptidi (in grado di aumentare la permeabilità vasale) e l'aumento della secrezione delle ghiandole submucosali (10). Nei soggetti affetti da rinite atopica è stato inoltre evidenziato a livello del liquido di lavaggio nasale un aumento, in seguito a stimolo osmotico, di metaboliti dell'acido arachidonico (14). Questi dati sono confermati dalle osservazioni anatomopatologiche che dimostrano, dopo inalazione di aria secca e iperventilazione, desquamazione epiteliale con infiltrazione leucocitaria, aumentata permeabilità vasale e degranolazione mastocitaria.

Un'altra ipotesi patogenetica è quella cosiddetta vascolare: il flusso vascolare del plesso bronchiale aumenterebbe, con conseguente edema della mucosa bronchiale, per controbilanciare il raffreddamento delle vie aeree dovuto all'iperpnea. Queste

modificazioni termiche sarebbero in grado di innescare la crisi asmatica. Con questa teoria si potrebbe spiegare anche il periodo refrattario presente dopo la crisi in quanto il riscaldamento delle vie aeree conseguente al primo sforzo determinerebbe un innalzamento della temperatura della mucosa bronchiale con minor gradiente termico ad uno sforzo successivo (15).

Aspetti pratici

Indipendentemente dal meccanismo patogenetico in causa, la broncocostrizione avviene solo dopo l'esercizio fisico in quanto durante l'attività sportiva il soggetto ha una broncodilatazione dovuta all'aumento delle catecolamine circolanti, in diretta relazione all'intensità del carico di lavoro, che contrasta la liberazione di mediatori. Durante la fase di recupero, la riduzione drastica delle amine simpatiche, invece, fa sì che a livello bronchiale predomini l'azione delle sostanze broncocostrittrici. Spesso compare solo la tosse, in assenza di un restringimento significativo delle vie aeree, per stimolazione delle terminazioni sensitive, dovuta alla disidratazione della mucosa bronchiale. Ciò accade in particolare nei soggetti non asmatici quando l'aria inspirata è secca; la tosse generalmente scompare se l'attività fisica viene praticata respirando aria caldo-umida (16).

In molti atleti è stata evidenziata un'aumentata reattività bronchiale mediante il test all'istamina o alla metacolina che potrebbe spiegare l'elevata incidenza di asma da sforzo in questa popolazione selezionata. Infatti in uno studio recente condotto su 100 atleti l'IBA è stata riscontrata nel 49% dei casi e nel 79% dei nuotatori (17). Si suppone che l'elevata prevalenza di IBA nei nuotatori derivi dalla continua esposizione al cloro, irritante la mucosa bronchiale e negli altri casi sempre da esposizione ad agenti irritanti o flogogeni: i pattinatori sono esposti all'ossido di azoto, gli atleti che praticano sci di fondo all'aria fredda e coloro che svolgono sport all'aperto all'inalazione di allergeni e di particolati irritanti (10).

E' opportuno però sottolineare che la negatività ai tests di stimolazione bronchiale aspecifici non esclude l'asma da sforzo. E' stato infatti evidenziato come il 30-45% dei soggetti con asma da sforzo avesse il test all'istamina negativo (18, 19); l'iperreattività bronchiale quindi rappresenta una condizione favorente ma non necessaria per lo sviluppo di asma in corso di esercizio fisico.

Un ruolo importante nel determinare asma da sforzo è il tipo di sport praticato. La corsa, sia come disciplina che come mezzo di allenamento per quasi tutti gli sport, è molto asmogena anche per le condizioni nelle quali viene praticata. Spesso infatti viene condotta all'aria aperta con inalazione di aria fredda d'inverno, di pollini in primavera estate o di acari in palestra. Il nuoto è considerato lo sport meno asmogeno in quanto l'inalazione di aria caldo umida delle piscine evita il disseccamento e raffreddamento delle vie aeree ed inoltre la richiesta ventilatoria è limitata. Attenzione però va prestata alle concentrazioni di cloro e all'eventuale presenza di acari e muffe negli spogliatoi. Attività sportive a rischio intermedio sono gli sport di squadra (pallavolo o pallacanestro) che alternano fasi aerobiche e anaerobiche e che sono caratterizzate da un esercizio non continuo. Infine sport a medio e basso rischio sono quelli che non richiedono elevati livelli ventilatori come la ginnastica artistica e la scherma valutando però opportunamente le condizioni ambientali dove vengono praticati per la presenza di acari o di irritanti aspecifici (11).

Anche la durata dell'esercizio fisico influenza la comparsa di asma da sforzo e il rilascio di citochine infiammatorie. Uno stimolo iperosmolare di solo 10 minuti è in grado di aumentare l'espressione, da parte dell'epitelio bronchiale, di IL-8, importante fattore chemiotattico per i neutrofili (20). Nell'espettorato indotto dei nuotatori è stato dimostrato un aumento dei neutrofili (21) solo però dopo 3-4 ore di pesante allenamento e non quando questo era moderato. Infine, in un studio condotto in soggetti sani, è stato dimostrato come la corsa per due ore all'aria fredda abbia determinato, a livello del BAL, un aumento dei granulociti neutrofili e dei macrofagi ma non dei linfociti (22).

Terapia

L'asma da sforzo è prevenuta dall'impiego di alcuni farmaci l'uso della maggior parte dei quali è concesso dalle leggi antidoping. Più utilizzati sono i beta2 stimolanti sia *short* che *long acting* precedentemente citati: essi infatti all'azione broncodilatatrice associano la capacità di favorire il rimpiazzo dell'acqua persa durante l'inalazione di aria secca (15). In particolare in età pediatrica è utile l'impiego dei cromoni; questi farmaci somministrati prima dello sforzo proteggono (per circa 90 minuti), sia i soggetti allergici che non, dalla comparsa del broncospasmo indotto dall'esercizio fisico, per un'azione stabilizzante il mastocita (23). Gli steroidi topici vengono invece impiegati come terapia di fondo per il controllo dell'asma, nei soggetti ove questa è presente, più che per prevenire il broncospasmo indotto solo dallo sforzo.

Gli antileucotrieni, recentemente introdotti in commercio, sono efficaci nel prevenire l'asma da esercizio fisico, sia se utilizzati in monoterapia che in associazione ai beta2 stimolanti. Attualmente però questi ultimi restano i farmaci di scelta da impiegare prima di uno sforzo episodico riservando invece l'uso continuativo degli antileucotrieni nei casi laddove lo sforzo è ricorrente e non programmabile, in particolare in età pediatrica (24).

Oltre alla prevenzione farmacologica è opportuno che l'atleta cerchi di mettere in atto delle norme comportamentali che possono aiutarlo ad evitare la comparsa del broncospasmo nel corso di esercizio fisico. Importante è imparare a respirare con il naso in quanto ciò facilita il riscaldamento dell'aria inspirata con conseguente minore stimolazione della mucosa bronchiale da parte dell'aria inspirata. E' inoltre utile un preriscaldamento con brevi sforzi alternati a periodi di riposo e, nei casi di pratica sportiva all'aria fredda, l'impiego di maschere anti-freddo.

ALTRE AFFEZIONI RESPIRATORIE

Oltre alle allergopatie e all'asma da sforzo vi sono altre affezioni respiratorie che possono, in minore misura colpire lo sportivo limitandone in qualche modo l'attività come le riniti non allergiche tra le quali la rinite da freddo e le infezioni respiratorie. Queste ultime sono state oggetto di studi in quanto sembrerebbe che in alcune fasi della pratica sportiva, l'atleta manifesti una maggiore suscettibilità a sviluppare infezioni a livello delle vie aeree superiori.

Per aiutarci a meglio comprendere la comparsa delle infezioni virali respiratorie negli sportivi negli ultimi anni sono state oggetto di studio le *modificazioni immunologiche* indotte dallo sport.

Alterazioni immunologiche

Purtroppo i risultati in letteratura a proposito spesso non sono comparabili in quanto derivano da studi condotti su diverse

attività sportive che comportano intensità e durata di sforzo variabili.

In generale sembra che l'esercizio intenso e prolungato determini un'immunosoppressione mentre ciò non accade qualora lo sforzo sia di entità più lieve (12).

I neutrofili aumentano sia durante che dopo l'esercizio fisico (25) con una riduzione delle loro capacità ossidative (26).

L'aderenza macrofagica è ridotta nei ciclisti (27), elevata durante l'allenamento nei giocatori di football (28) e invariata nei giocatori di basket (29).

Dati più discordanti riguardano lo studio dei linfociti in quanto dipendenti dal tipo di stress fisico e dalla durata dello stesso; in generale comunque è presente una linfopenia e un calo del rapporto CD4/CD8 alla fine dell'esercizio fisico (25, 30). Studi recenti indicano che indipendentemente dall'intensità e durata dello sforzo ci sia un'attivazione dei linfociti nel sangue e solo gli sforzi di elevata intensità inducono immunosoppressione nel periodo seguente la fine dell'esercizio fisico (31). L'attivazione linfocitaria sembra essere strettamente dipendente dalla secrezione di catecolamine che è maggiore durante lo sforzo per poi calare al termine dello stesso.

L'attività natural killer aumenta durante l'attività fisica, in particolare nei soggetti allenati (31), per calare generalmente alla fine dello sforzo ma i dati a proposito non sono sempre concordi (11). Secondo alcuni autori infatti lo sforzo prolungato e di alta resistenza si associa ad una riduzione della loro attività (32).

Anche la produzione di citochine proinfiammatorie è variabile nei differenti studi. Sembra che lo sforzo breve e massimale, così come quello prolungato, causi un'aumentata produzione di IL-1, IL-6, TNF alfa (30, 33), che si suppone possano essere responsabili della proteolisi muscolare. Negli animali da esperimento, infatti, una iniezione di tali citochine provoca il rilascio di aminoacidi a catena ramificata dal muscolo scheletrico. Altri autori hanno dimostrato invece una soppressione della produzione delle citochine sopracitate, però un'ora dopo il termine dell'esercizio fisico (34). Particolare importanza è stata attribuita all'IL-6 che viene liberata sin dall'inizio dell'esercizio fisico, in funzione della sua durata e intensità; tale citochina viene prodotta anche dal muscolo e media la traduzione degli impulsi nervosi al muscolo stesso (31).

E' possibile che i dati apparentemente discordanti derivino dal fatto che l'aumento di citochine proinfiammatorie potrebbe causare la liberazione di mediatori antinfiammatori atti a controregolare l'infiammazione stessa con conseguente riduzione dell'immunocompetenza responsabile della maggiore suscettibilità delle infezioni (32).

Non ci sono studi conclusivi riguardo le modificazioni delle cellule B così come riguardo la produzione di IgE (35). E' stata invece dimostrata una notevole riduzione delle IgA a livello delle ghiandole salivari sia durante che dopo il periodo di training (36).

INFEZIONI RESPIRATORIE

Le infezioni respiratorie rappresentano un importante problema per coloro che svolgono attività sportiva ma in particolare per gli atleti in quanto anche un comune raffreddore durante l'allenamento, se non opportunamente riconosciuto e curato, può evolvere in patologie più gravi come una sinusite o addirittura una cardiomiopatia virale; questo fenomeno forse in

parte accade perchè gli atleti vanno incontro alle modificazioni immunologiche sopra descritte. I germi in causa sono principalmente i rhinovirus ma anche gli adenovirus, i virus influenzali e parainflenzali e i coronavirus. (37). Sembra che gli sport che facilmente rendono il soggetto più vulnerabile nei riguardi delle infezioni delle prime vie aeree siano quelli di maggior resistenza rispetto ad altri sport anche a parità di allenamento (32). L'esercizio prolungato e strenuante infatti determina una riduzione dell'attività NK, riduce l'attività fagocitica e ossidativa dei neutrofili e determina linfopenia con ridotta proliferazione linfocitaria in seguito a stimolazione con mitogeni (32). Questi effetti reversibili durano solo qualche ora con una transitoria immunosoppressione e sono responsabili della cosiddetta *open window*. La maggior parte degli studiosi infatti ha dimostrato che vi è un periodo di maggiore labilità in coloro che praticano attività sportiva, con conseguente rischio di infettarsi, che corrisponde ad un lasso di tempo variabile dalla terza alla settantaduesima ora al termine dell'esercizio fisico (38, 39).

Un ruolo importante nella patogenesi delle infezioni sembra svolto dalle IgA secretorie.

Dati epidemiologici indicano che lo sport intenso sia di breve durata che cronico si associa ad un'elevata incidenza di infezioni respiratorie negli atleti, mentre il moderato esercizio fisico ha un ruolo protettivo (31). E' stata infatti dimostrata una riduzione delle IgA a livello salivare in seguito ad uno sforzo intenso di breve durata per ritornare alla norma nel giro di 24 ore. Qualora però lo sforzo si protragga per anni, si assiste ad una cronica riduzione delle IgA e il grado di soppressione così come il ritorno a valori normali di tali immunoglobuline sono strettamente dipendenti sia dalla intensità dell'esercizio fisico che dalla sua durata. La stretta correlazione tra bassi livelli di IgA e infezioni delle prime vie aeree è documentata da parecchi studi tanto che il loro dosaggio può attualmente essere considerato un parametro utile per valutare lo stato di rischio di malattia respiratoria nell'atleta (40).

A contribuire alla maggiore suscettibilità alle infezioni dovuta all'immunosoppressione, vi sono l'aumentata ventilazione e la respirazione dalla bocca, che comportano una secchezza della mucosa respiratoria e riducono la clearance mucociliare con conseguente minore efficacia degli enzimi (lisozima, lattoferrina, perossidasi) e dell'attività dei macrofagi endoluminali (41, 42), importanti fattori di difesa nei riguardi degli agenti infettanti. Recentemente inoltre è stato dimostrato come anche le alterazioni della mucosa intestinale possano indurre modificazioni immunologiche responsabili successivamente di un'aumentata probabilità ad infettarsi (43).

A dimostrazione della complessa interazione tra esercizio fisico, immunità e infezioni vi sono dati che indicano come durante le infezioni delle vie aeree superiori la reattività bronchiale aumenta maggiormente negli atleti rispetto a coloro che conducono vita sedentaria (44) e che nei nuotatori, a distanza di 5 anni dalla sospensione della loro attività agonistica, la reattività bronchiale si normalizza persistendo alterata solo in coloro che continuano la pratica sportiva (45).

Vari cofattori possono infine favorire la comparsa di infezioni delle alte vie aeree negli atleti come lo stile di vita, lo stress, le abitudini alimentari il cui ruolo patogenetico è difficile da stabilire. (31).

La privazione di sonno infatti si associa ad una ridotta attivazio-

ne linfocitaria e dell'attività NK (46). Lo stress quotidiano tramite l'attivazione del sistema simpatico e dell'asse ipotalamo ipofisario determina immunosoppressione (32) a conferma di quanto già sottolineato circa 10 anni fa da uno studio che aveva dimostrato, in soggetti esposti sperimentalmente al rhinovirus, come lo stress psicologico si associasse strettamente al rischio di sviluppare l'infezione (47).

E' stata focalizzata anche l'attenzione sul problema della nutrizione dal momento che il rapporto tra gli acidi grassi polinsaturi e quelli saturi è dimostrato possa influenzare il rilascio di LT, citochine, l'attività dei linfociti T e B e possa inoltre ridurre il danno muscolare indotto da esercizio fisico (48). Nonostante questo, non ci sono dati in letteratura riguardo l'attività dei differenti acidi grassi negli atleti sottoposti ad esercizio fisico prolungato e su come questi prodotti possano influire sul rischio di infezioni. Attualmente perciò può solo essere opportuno, analogamente alla popolazione generale, consigliare nella dieta un maggior apporto di acidi grassi polinsaturi rispetto a quelli saturi.

Particolare importanza è stata attribuita anche alle vitamine in virtù del loro potere antiossidante. A tutt'oggi però la vitamina C non sembra agire sulle cellule immunitarie durante l'esercizio fisico (49) e solo uno studio ha dimostrato una sua efficacia nel prevenire le infezioni delle prime vie aeree (50). Questi dati quindi non giustificano un maggior apporto di tale vitamina nella dieta ed inoltre non si conosce ancora quale potrebbe essere il dosaggio ottimale da impiegare negli atleti (32).

Recentemente è stata posta l'attenzione sullo zinco dal momento che è stato evidenziato, anche nell'uomo, come la grave carenza di tale metallo comporti un deficit sia dell'immunità cellulare che umorale con conseguente aumentato rischio di infezioni sia virali che batteriche (51).

Alterazioni immunologiche simili, seppure meno rilevanti, sono state riscontrate negli atleti e in alcuni di essi sono stati evidenziati ridotti livelli di zinco. Non si conosce però se l'ipozinchemia sia o meno un fenomeno transitorio indotto dallo sforzo e non ci sono attualmente dati che indichino come l'aggiunta di zinco alla dieta possa prevenire la comparsa, negli atleti, di infezioni delle prime vie aeree (32).

L'unico apporto nutrizionale che sembra proteggere nei riguardi dell'immunosoppressione è quello glucidico. L'apporto di zuccheri, rispetto al placebo, diminuisce infatti il rilascio di cortisolo e adrenalina che vengono liberati in risposta allo sforzo intenso e riduce la conseguente immunosoppressione (52).

Considerando gli immunostimolanti, il pretrattamento degli atleti per 1 mese con magnesio non ha ridotto l'incidenza delle infezioni respiratorie, mentre dai dati ottenuti su 9 trial controllati, l'Echinacea purpurea è risultata in qualche modo efficace nel trattamento precoce delle infezioni respiratorie (53). Tale immunostimolante in vitro aumenta la sintesi di citochine (54) e attiva i macrofagi potenziandone la citotossicità (55); sembra però utile nel ridurre la gravità delle infezioni delle prime vie respiratorie più che nel prevenirle. L'ipotesi che l'Echinacina possa annullare gli effetti immunosoppressivi indotti dallo sforzo massimale invece richiede ancora conferme (32).

Da quanto esposto finora è perciò arduo comprendere il motivo per cui alcuni atleti hanno un maggior rischio di infezioni perchè sono molti i fattori che possono contribuire a questo fenomeno.

Oltre a quanto già messo in evidenza, è difficile quantificare l'entità dello sforzo delle diverse attività sportive così come non vi è unanimità sul come diagnosticare un'infezione delle vie aeree (56). Sembra comunque che l'aumentato rischio di infezioni in corso di *overtraining* o di attività sportiva di resistenza sia un fenomeno transitorio (57).

Con le attuali conoscenze, il rischio di andare incontro a infezioni sia virali che batteriche aumenta se l'atleta non è ben nutrito, se è sottoposto ad importante stress mentale, se non ha dormito a sufficienza o se si trova in ambiente ricco di agenti patogeni (58), ma non ci sono dati sicuri che dimostrino una stretta correlazione tra tipo di esercizio fisico, i parametri sopracitati e la comparsa di infezioni (57).

Per quanto concerne la terapia, particolare attenzione deve essere posta anche nei riguardi di una banale infezione virale in quanto lo stress fisico e la momentanea immunodepressione possono favorire le complicanze batteriche. Sembra che l'impiego degli immunostimolanti possa non tanto ridurre l'incidenza delle infezioni bensì migliorare la prognosi delle stesse riducendo i giorni di malattia (32). Nel caso di necessità d'impiego di antibiotici, l'unica cautela va posta nelle formulazioni per via intramuscolare in quanto l'anestetico locale presente è considerato dopante.

RINITE DA FREDDO

Oltre alle infezioni delle prime vie aeree, spesso gli atleti sono colpiti da malattie che interessano il naso. Le riniti più frequenti sono indubbiamente quelle traumatiche, in quanto sono molti gli sport che possono causare, in seguito a traumi da caduta, la frattura del setto nasale come lo sci, il pattinaggio su ghiaccio ed in particolare il pugilato. Vi sono però altre malattie che colpiscono frequentemente gli atleti creando loro notevoli disagi nella pratica sportiva, quali la già citata rinite allergica, quella vasomotoria e quella atrofica (dovuta all'uso di farmaci). Tutte queste forme differenti di riniti sono infatti esacerbate dall'attività fisica sia per un maggiore contatto della mucosa nasale con irritanti o allergeni, sia perchè il naso è sottoposto ad uno stress di tipo funzionale. Il naso infatti possiede un'importante funzione di depurazione di riscaldamento e di umidificazione dell'aria inspirata e l'iperventilazione indotta dall'esercizio fisico riduce questa attività creando non solo problemi a livello nasale ma anche talora a livello delle vie aeree inferiori.

Una malattia di recente identificata nell'ambito delle riniti nell'atleta è la cosiddetta *rinite dello sciatore* indotta dall'inalazione di aria fredda. Questa patologia colpisce anche molti atleti che si sottopongono ad esercizio fisico all'aria fredda e secca come i ciclisti e i corridori (59); non si conosce la sua esatta prevalenza ma sembra che circa il 50% degli sciatori ne sia affetto (60). I sintomi della rinite da freddo sono caratterizzati principalmente da rinorrea acquosa e talora da congestione nasale; meno frequentemente è presente starnutazione mentre praticamente assente è il prurito nasale (60). A diversità dall'asma da esercizio fisico, laddove il broncospasmo compare alla cessazione dello sforzo, la rinite da freddo si manifesta circa 10 minuti dopo l'inizio dello sforzo e persiste per circa 10 minuti dopo il termine. Tale malattia sembra non colpire maggiormente gli atopici anche se recentemente in letteratura è stato smentito questo dato (61). Qualora comunque i pazienti soffrano di entrambe le malattie viene riferita un'ostruzione nasale e una starnutazione

più intensa (60).

La patogenesi è riferibile ad un'attivazione del sistema vagale cui consegue un'aumentata secrezione ghiandolare (responsabile della rinorrea) e un'intensa vasodilatazione (responsabile della congestione nasale) (62).

Dal momento però che i farmaci atropino simili riducono ma non aboliscono completamente la sintomatologia è stata ipotizzata un'attivazione del NANC (Sistema non adrenergico non colinergico) che tramite il VIP (peptide vasointestinale) determina una vasodilatazione atropino resistente; la stessa attivazione colinergica stimola il rilascio dei neuropeptidi ampliando così il fenomeno essudativo (63). Un'altra ipotesi riguarda l'attivazione mastocitaria: con il challenge all'aria fredda è infatti stato dimostrato, a livello del liquido di lavaggio nasale, un aumento dei livelli di istamina, bradichinina, TAME (N-alpha L-arginine metil-ester) esterasi, PgD2 (Prostaglandina D2) e LT, indici di attivazione mastocitaria (62). Con lo stesso test è stata inoltre confermata l'importanza dell'attivazione vagale in quanto i sintomi si manifestavano non solo nella narice in cui veniva effettuato il test ma anche controlateralmente, probabilmente a causa di un riflesso vagale centrale (64).

Dal punto di vista terapeutico, gli anticolinergici sembrano essere i farmaci di elezione; la rinorrea e l'ipersecrezione nasale sono infatti dovute principalmente allo stimolo dei recettori muscarinici. Unico effetto collaterale in seguito all'impiego degli anticolinergici è la secchezza della mucosa nasale che compare solo qualora tale farmaco venga utilizzato a dosaggi elevati e quattro volte al giorno. Infatti l'ipratropio bromuro impiegato alle dosi di 80 µg due volte al giorno, risulta ben tollerato ed efficace nel controllare i sintomi (61, 65). Il farmaco, come documentato in una popolazione di sciatori, è efficace in particolare sulla rinorrea e meno sull'ostruzione nasale e la starnutazione a indicazione della complessa patogenesi della malattia (61). Gli antistaminici, così come gli steroidi topici, però non sono risultati in grado di indurre modificazioni sintomatologiche di rilievo (66).

CONCLUSIONI

Lo sport, anche agonistico, può essere praticato da tutti, compresi i soggetti allergici che non devono perciò essere più ghettizzati e sentirsi diversi dagli altri. Importante è curare l'asma e le allergopatie in quanto lo sforzo fisico può essere un fattore esacerbante la malattia.

E' possibile inoltre che l'attività fisica, soprattutto quella massimale, possa indurre una transitoria immunosoppressione, più evidente in coloro che praticano attività agonistica. E' raccomandabile, a proposito, svolgere l'attività sportiva in buone condizioni fisiche e psichiche in quanto ogni sorta di stress può favorire la comparsa di infezioni respiratorie. Bisogna inoltre nutrirsi in modo corretto ed equilibrato e soprattutto evitare l'esposizioni a condizioni ambientali che possono contribuire a scatenare una crisi asmatica (umidità, freddo, aria inquinata o ricca di pollini, ambiente ricco di acari). Con questi minimi accorgimenti chiunque, anche se asmatico, potrà praticare con successo attività sportiva agonistica e raggiungere così mete che sembravano essere solo un sogno: il famoso ciclista Miguel Indurain (67) e Kurt Grote vincitore olimpionico di nuoto (400m) nel 1996 infatti erano asmatici!

Bibliografia

- 1) Ciprandi G., Vizzacarro A., Cirillo I. Crimi P., Canonica GW. Increase of asthma and allergic rhinitis prevalence in young Italian men. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;11: 279-83.
- 2) Katelaris CH., Carrozzi FM., Burke TV., Bith K. A springtime Olympics demands special consideration for allergic athletes. *JACI* 2000;106: 260-6.
- 3) Weiler JM., Ryan EJ. Asthma in United States Olympic athletes who participated in the 1998 Olympic winter games. *JACI* 2000; 106: 267-71.
- 4) Helenius L., Haathela T. Allergy and asthma in elite summer sport athletes *JACI* 2000; 106: 444-52.
- 5) Spann C., Winter ME. Effect of clenbuterol on athletic performance. *Ann Pharmacoter* 1995; 29:75-7.
- 6) Knitz P., Dumestre-Toulet V., Jamey C., Cirimile V., Ludes B. Doping control for beta-adrenergic compounds through hair analysis. *J Forensic Sci* 2000; 45:170-4.
- 7) Bousquet J., Van Cauwenberge P., Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma initiative. *JACI* 2001; 108 (5 suppl) s147-334.
- 8) Jacobsen L., Nuhel Pettersen B., Whil JA. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. Results from long term (6 years) follow up. *Allergy* 1997;52: 914-20.
- 9) Cannon JG., Fielding RA., Fiatarone MA. Orencole SF., Dinarello CA., Evans WJ. Increased interleukin 1 beta in human skeletal muscle after exercise. *Am J Physiol* 1989; 26: R451-5.
- 10) Anderson SD., Holtzre K. Exercise-induced asthma: is it the right diagnosis in elite athletes? *JACI* 2000;106: 419-28.
- 11) Del Giacco SR., Manconi PE. Malattie allergiche e sport. *Allergy Respir Diseases Today* 2000; 4: 119-6.
- 12) Del Giacco SR., Manconi PE., Del Giacco GS. Allergy and sports. *Allergy* 2001; 56: 215-23.
- 13) Crimi E., Balbo A., Milanese M., Miadonna A., Rossi GA, Brusasco V. Airway inflammation and occurrence of delayed bronchoconstriction in exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 507-12.
- 14) Koskela H., Di Sciascio M., Anderson SD., Anderson M., Chan HK., Gadalla S. Nasal hyperosmolar challenge with a dry powder of mannitol in patients with allergic rhinitis: Evidence for epithelial cells involvement. *Clin Exp All* 2000; 30: 1627-36.
- 15) Crimi E., Bartalucci C., Brusasco V. Asthma exercise and immune system. *Ex Imm Rev* 1996; 2: 45-64.
- 16) Banner AS., Green J., O'Connor M. Relation of respiratory water loss to coughing after exercise. *N Eng J Med* 1984;311: 883-6.
- 17) Langdeau JB., Turcotte H., Bowie DM., Jobin J., Desgagnè P., Boulet LP. Airway hyperresponsiveness in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 1479-84.
- 18) Haby MM., Peat JK., Mellis CM., Anderson SD., Woolcock AJ. An exercise challenge for epidemiological studies of childhood asthma: validity and repeatability. *Eur Respir J* 1995; 8:729-36.
- 19) Backer V., Ulrick CS. Bronchial responsiveness to exercise in a random sample of 494 children and adolescents from Copenhagen. *Clin Exp All* 1992; 22: 741-7.
- 20) Hashimoto S., Matsumoto K., Yasuhiro GT., Hikuko T., Horie T. Hyperosmolarity-induced interleukin 8 expression in human bronchial epithelial cells through p38 mitogen-activated kinase. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;154: 634-40.
- 21) Helenius H., Ryrila P., Metso T., Haathela T., Venge P., Tikkanen HO. Respiratory symptoms, bronchial responsiveness, and cellular characteristics of induced sputum in elite swimmers. *Allergy* 1998; 53: 346-52.
- 22) Larsson K., Tomling G., Gavhed D., Muller-Suur C., Palmberg L. Inhalation of cold air increases the number of inflammatory cells in the lungs in healthy subjects. *Eur Respir J* 1998;12: 825-30
- 23) Anderson SD., Henriksen JM. Management of exercise induced asthma, Carlsen KH and Ibsen TB: Exercise induced asthma and sports in asthma *Munksgaard, Copenhagen, 1999, p. 99-108*
- 24) Dignetti P., Ciprandi G., Canonica GW. Ruolo degli antileucotrieni nella terapia dell'asma. *Allergy Respir Diseases Today* 1999; 2:69-74
- 25) McCarthy DA., Dale MM. Leucocytosis of exercise. A review and model. *Sports Med.* 1988; 6: 333-63.
- 26) Ortega E., Collazos ME., Maynar M., Barriga C., De La Fuente M. Stimulation of phagocytic function of neutrophils in sedentary men after acute moderate exercise. *Eur J Appl Physiol* 1993; 66: 60-4.
- 27) Lewicki R., Tchorzewsky H., Denys A., Kowalska M., Golinska A.. Effect of physical exercise on some parameters of immunity in conditioned sportsmen. *Int J Sports Med* 1987; 8: 309-14.
- 28) Seneczko F. White blood cell count and adherence in sportsmen and non trained subjects. *Acta Physiol. Pol.* 1983;34:5-6

- 29)Ortega E., Barriga C., De La Fuente M. Study of the phagocytosis process in neutrophils from elite sportswomen. *Eur J Appl Physiol* 1993; 66: 37-42.
- 30)Pedersen BK., Kappel M., Klokke M., Nielsen HB., Secher NH. The immune system during exposure to extreme physiological conditions. *Int J Sports Med* . 1994;15S-3:116-21.
- 31)Pedersen BK. Esercizio dieta e sistema immunitario in Ambiente, Sport e allergia *Summer Course EAACI 2000*.
- 32)Konig D., Grathwohl D., Weinstock C., Northoff H., Berg A. Upper respiratory tract infection in athletes: influence of lifestyle, type of sport, training effort and immunostimulant intake. *Exercise Immunology Review* 2000; 6:102-20.
- 33)Pedersen BK., Hoffmann-Goetz L. Exercise and immune system: regulation, integration and adaptation. *Physiol Rev* 2000; 80:1055-81.
- 34)Weinstock C., Konig D., Harnischmayer R., Keul J., Berg A., Northoff H. Effect of exhaustive stress on the cytokine response. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29: 345-54.
- 35)Tvede N., Heilmann C., Halkjaer-Kristensen J. Pedersen BK. Mechanism of B lymphocyte suppression induced by acute exercise. *J Clin Lab Immunol* 1989; 30:169-73.
- 36)Gleeson M., McDonald WA., Pyne DB., Cripps AW., Francis JL., Fricker PA., Clancy RL. Salivary IgA levels and infectious risk in elite swimmers. *Med Sci Sports* 1999;31:67-73.
- 37)Gern JE., Busse WW. The role of viral infections in the natural history of asthma. *J All Clin Immunol* 2000; 2: 201-12.
- 38)Hoffman-Goetz L., Pedersen BK. Exercise and the immune system: a model of the stress response? *Immunol. Today* 1994; 15: 383-7.
- 39)Nieman DC., Pedersen BK. Exercise and the immune function. Recent developments. *Sports Med.* 1999; 27:73-80.
- 40)Gleeson M, Pyne DB. Special features of the Olympics: effects of exercise on the immune system: exercise effects on mucosal immunity. *Immunol Cell Biol* 2000;78:536-44.
- 41)Peters-Futre EM. Vitamin C, neutrophils function and upper respiratory tract infection risk in distance runner: the missing link. *Exerc Immunol Rev* 1997; 3: 32-52.
- 42)Peters EM. Exercise immunology and upper respiratory tract infections. *Int Sports Med* 1997; 18 suppl 1: s69-77.
- 43)Berg A., Muller HM., Rathmann S., Deibert P. The gastrointestinal system – an essential target organ of the athletes health and physical performance. *Exerc Immunol Rev* 1999; 5: 78-95.
- 44)Heir T., Aanestad G., Crlsen KH., Larsen S. Respiratory tract infection and bronchial responsiveness in elite athletes and sedentary control subjects. *Scand J Med Sci Sports* 1995;5:94-9.
- 45)Helenius I., Ryttila P., S., Lumme A., Helenius M., Remes V., Haathela T. Effect of continuing or finishing high-level sports on airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness and asthma: a 5 year prospective follow-up study of 42 highly trained swimmers. *J All Clin Immunol* 2002; 109: 962-8.
- 46)Irwin M., Mc Clintick J., Costlow M., Fortner M, White J., Gillin JC. Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune response in human *FASEB J* 1996;10: 64353
- 47)Cohen S., Tyrrell DA., Smith AP. Psychological stress and susceptibility to the common cold *NEJM* 1991; 325:606-12.
- 48)Peck MD. Interactions of lipids with immune function: Biochemical effects of dietary fatty lipids on plasma membranes. *J Nutr Biochem* 1994; 5: 466-78.
- 49)Nieman DC., Henson DA., Butterworth DE., Warren BJ., Davis JM., Fagoaga OR., Nehlsen-Cannarella SL. Vitamin C supplementation does not alter the immune response to 2.5 hours of running. *Int J Sport Nutr* 1997; 7:173-84.
- 50)Peters EM., Goetzsche JM., Grobbelaar B., Noakes TD. Vitamin C supplementation reduces the indices of post-race symptoms of upper-respiratory tract infection in ultramarathon runners. *Am J Clin Nutr* 1993;57:170-4.
- 51)Fraker PJ., Gerhwin ME., Good RA., Prasad A. Interrelationship between zinc and immune function. *Federation Proceedings* 1986;45:1474-9.
- 52) Niemann DC. Exercise immunology: nutritional countermeasure. *Can J Appl Physiol* 2001;26 suppl: S45-55.
- 53)Barrett B., Wohmann M., Calabrese C. Echinacea for upper respiratory infection. *J Fam Prac* 1999;48: 628-35.
- 54)Burger RA., Torres AR., Warren RP., Caldwell VD., Huges BG. Echinacea induced cytokine production by human macrophages. *Int J Immunopharmacol* 1997;19: 371-9.
- 55)Stimpel M., Proksch H., Wagner H., Lohmann-Matthes ML. Macrophage activation and induction of macrophage cytotoxicity by purified polysaccharide fractions from the plant *Echinacea purpurea*. *Infect Immun* 1984; 46: 845-9.
- 56)Shephard RJ. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: overview of the epidemiology of exercise immunology. *Immunol Cell Biol* 2000; 78:485-95.
- 57)Nieman DC. Is infection risk linked to exercise workload? *Med Sci Sport Exerc* 2000; 32: S406-11.
- 58)Nieman DC. Special feature for the Olympics: effects of exercise on the immune system: exercise effects on systemic

immunity. *Immunol Cell Biol* 2000; 78: 496-501.

59)Kats MR. Rhinitis in the athlete. *JACI* 1984; 73:708-11.

60)Silvers SV. The skier's nose: a model of cold induced rhinorrhea. *Ann Allergy* 1991;67:32-6.

61)Bonadonna P., Senna GE., Zanon P., Cocco G., Dorizzi R., Gani F., Landi M., Restuccia M., Feliciello A., Passalacqua G. Cold-induced rhinitis in skiers: clinical aspects and treatment with ipratropium bromide nasal spray. A randomised controlled trial. *Am J Rhinol* 2001; 15: 297-301.

62)Naclerio RM., Proud D., Kagey-Sobotka A., Lichtenstein LM., Thompson M., Togias A. Cold dry air- induced rhinitis: effect of inhalation and exhalation through the nose. *Am Physiol Soc* 1995; 467-71.

63) Cruz AA., Togias AG., Lichtenstein LM., Kagey-Sobotka

A., Proud D., Naclerio RM Local application of atropine attenuates the upper airway reaction to cold dry air. *Am Rev Respir Dis* 1992;146: 340-6.

64)Philip G., Jankowsky R., Baroody FM., FM, Naclerio RM., Togias AG. Reflex activation of nasal secretion by unilateral inhalation of cold dry air. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1616-22.

65)Knight A., Kazim F., Salvatory VA. A trial of intranasal Artovent versus placebo in the treatment of vasomotor rhinitis. *Ann Allergy* 1986;57: 348-54.

66)Cruz AA., Togias AG., Lichtenstein LM., Proud D., Kagey-Sobotka A., Naclerio RM. Steroid-induced reduction in histamine release does not alter the clinical nasal response to cold dry air. *Am Rev Respir Dis* 1991;143: 761-5.

67)Miguel Indurain: the allergic extraterrestrial. *Allergy* 1997; 52: 3-4.

NOTICE OF AFFILIATION

on-line



INTERVISTA

GLI SCOPI E LE ATTIVITA' DELL'AAITO LA NUOVA SOCIETA' ITALIANA DI ALLERGOLOGIA

INTERVISTA AL DR. FLORIANO BONIFAZI

condotta da PAOLO FALAGIANI

CURRICULUM VITAE DR. FLORIANO BONIFAZI

Nato a Grottazolina il 9/2/1948. Coniugato con due figlie

Curriculum Studi:

Laureato in Medicina e Chirurgia il 21/11/1973 Università degli Studi di Parma, specializzato in Tisiologia e Malattie dell'Apparato Respiratorio Università degli Studi di Parma, specializzato in Allergologia ed Immunologia Clinica Università degli Studi di Roma. Professore a contratto dal 1985 presso le Scuole di Specializzazione in Medicina Interna, Allergologia e Immunologia Clinica, Dermatologia della Università degli Studi di Ancona

Attività assistenziale

Dal 1974 Assistente presso il Servizio di Fisiopatologia Respiratoria dell'Ospedale Umberto I di Ancona.

Nel 1976 avviava l'attività di Allergologia Respiratoria prima nell'ambito del Servizio di Fisiopatologia Respiratoria e, a partire dal 1980, nella Divisione di Pneumologia.

Dal 1992 riveste l'incarico di Direttore del Servizio Autonomo di Allergologia; dal maggio 2000 è stato nominato Direttore del Dipartimento di Malattie Respiratorie e Allergiche dell'Ospedale Umberto I di Ancona.

Attività Scientifica

Autore di oltre 200 pubblicazioni scientifiche apparse su Riviste Nazionali ed Internazionali.

E' socio della Società Europea di Allergologia ed Immunologia Clinica (EAACI).

Da maggio 2001 è nominato Chairman del Interest Group EAACI per l'Allergia al Veleno di Imenotteri Segretario scientifico del comitato organizzatore di numerosi Simposi scientifici Nazionali ed Internazionali e Corsi Teorico-pratici di Allergologia e Rinologia.

Nel settembre 2002 ha organizzato il 1° Congresso

Nazionale AAITO (Associazione Allergologi Immunologi Territoriali e Ospedalieri) di cui è stato nominato Presidente.

Not. Allergol. 2002; 21: 126-8

Il Dr. Bonifazi è uno dei personaggi più noti dell'Allergologia italiana, protagonista di numerose attività congressuali, educazionali e mediatiche. Egli è stato tra i fondatori della AAITO, una delle due nuove Società di allergologia sorte recentemente, e ne è il primo Presidente (l'altra è la SIICA, Presidente, Prof. Sergio Romagnani). Nessuno quindi meglio di lui potrà spiegarci cos'è l'AAITO, come è sorta e quali sono i suoi scopi istituzionali.

L'AAITO rappresenta l'associazione degli allergologi ed immunologi ospedalieri e territoriali formalmente costituita tramite registrazione dello Statuto in data 7 gennaio 2002.

Nasce fondamentalmente dalla esigenza di creare una nuova Società Scientifica che vada a rappresentare quei Medici che all'interno delle strutture ospedaliere o in qualità di specialisti territoriali, praticano l'attività professionale nella disciplina di Allergologia ed Immunologia Clinica; rappresenta quindi una logica conseguenza del progresso scientifico, culturale ed organizzativo che ha interessato tale disciplina nell'ultimo decennio. Tale crescita si è realizzata prevalentemente nelle strutture del SSN, favorendo la diffusione di una organizzazione e di una pratica professionale autonoma e matura in tutte le Regioni, capace di produrre anche la nascita di Unità Operative complesse con proprie apicalità.

Gli scopi istituzionali dell'AAITO originano sostanzialmente dalla constatazione che, a fronte di numerosi punti di forza della specializzazione in Allergologia ed Immunologia (come numero crescente di pazienti, meccanismi immunologici sufficientemente conosciuti, numerosi approcci terapeutici efficaci, vecchi e nuovi, diverse patologie allergiche potenzialmente fatali, interessamento di tutte le fasce di età, frequente coinvolgimento delle famiglie, gestione dei pazienti con prestazioni specialistiche integrate in Day-Office o Day-Hospital), si è assistito ad una progressiva ed eccessiva sovrapposizione con altre branche spe-

cialistiche nella gestione della maggioranza dei problemi allergologici. Contemporaneamente si è assistito ad una modifica radicale della situazione della assistenza sanitaria in Italia che dall'era dell'espansione (anni '70-90) caratterizzata da sviluppo scientifico-tecnologico, moltiplicazione delle specialità ed aumento indiscriminato dell'offerta sanitaria, è passata negli ultimi 10 anni alla fase del contenimento dei costi, dello sviluppo di nuovi modelli organizzativi, dell'accreditamento e verifica degli standard di efficienza ed efficacia. Comportando questa nuova situazione il miglioramento dell'organizzazione del lavoro, della qualità assistenziale e della appropriatezza della gestione delle risorse, si rendeva necessario un nuovo interlocutore istituzionale, l'AAITO appunto, che costituisse il quadro di riferimento necessario per un nuovo ruolo professionale dello specialista allergologo, ne tutelasse la formazione, fornisse corretti indicatori di qualità e di appropriatezza delle prestazioni erogate

In sintesi l'AAITO, basandosi anche sulla ormai riconosciuta trasversalità della specialità di Allergologia ed Immunologia Clinica, si propone di promuovere la ricerca e lo studio soprattutto nel campo delle malattie allergiche, spaziando dalla rinite allergica e sue complicanze inclusa la sinusopatia, all'asma allergico inclusa l'asma occupazionale, dall'allergia al veleno di insetti, a farmaci, all'allergia e l'intolleranza alimentare, dall'anafilassi a malattie cutanee come l'orticaria- angioedema, la dermatite atopica o quelle da contatto.

Il primo congresso della nuova Associazione si è tenuto recentemente, a Roma, con un grande successo di partecipazione ed alto livello qualitativo. Più in particolare, ho apprezzato il matrimonio di momenti di elevato spessore scientifico con iniziative strettamente didattiche, come i corsi pratici. Questa attenzione per gli aspetti educazionali sarà dunque una caratteristica della nuova Associazione?

Mi fa piacere che hai notato come il nostro primo Congresso si sia dato una impronta prevalentemente formativa, di tipo pratico, inserendo nel programma ben otto workshops formativi su rinoscopia a fibre ottiche, prove cutanee, immunoterapia, allergia al lattice, nursing respiratorio e allergologico, immunoflogosi delle vie aeree, reazioni avverse ad additivi e aerobiologia.

In questo modo, su 580 partecipanti al Congresso, quasi la metà ha partecipato ad almeno uno dei workshops.

L'aspetto educazionale sarà sicuramente una delle caratteristiche peculiari della nuova associazione: questa strategia nasce da una serie di valutazioni, di cui la più importante è la già citata trasversalità della nostra branca specialistica, che a fronte di un vasto gruppo di malattie tendenzialmente croniche, dovrà prevedere modelli di approccio diagnostico-terapeutico di tipo multidisciplinare; cito ad esempio l'attuale assoluta inadeguatezza delle sole metodiche cutanee nella diagnostica e nell'orientamento terapeutico delle allergopatie respiratorie.

Processi di formazione professionale che affrontino le sfide del nuovo millennio ci consentiranno di dimostrare che le nostre terapie sono efficaci ed incidono positivamente sui costi e sulla qualità della vita nel mondo dei pazienti, del pubblico, dei

politici, dei Colleghi. Inoltre la crescita professionale dello specialista di Allergologia ed Immunologia Clinica dovrebbe bloccare i fenomeni di cannibalismo tra specialisti interessati alla gestione delle patologie allergiche, e nell'ottica del raggiungimento della pari dignità professionale, si tenderà alla attuazione di modelli organizzativi che vadano ad integrare le competenze.

Nella nostra associazione abbiamo già istituito una Task Force che si occuperà di educazione medica continua, e che avrà il compito di attuare programmi formativi in centri di riferimento nazionale per gli iscritti AAITO su percorsi specialistici anche di tipo multidisciplinare essendo anche stata avviata l'opportunità dell'inserimento di centri specialistici afferenti all'AIPO, SIMER e SIICA.

Come tutti sappiamo il futuro ci riserva un sempre più forte decentramento delle attività gestionali e decisionali in materia sanitaria. Quale politica prevedi verrà adottata dalla nuova Associazione verso le autorità sanitarie provinciali o regionali? Le pressioni sugli assessorati per ottenere il rimborso dei vaccini per immunoterapia sono solo un aspetto del problema, importante ma ristretto. Penso che una buona politica debba porsi obiettivi di ampio respiro, tra cui ad esempio la tutela della professionalità dello specialista allergologo.

Come sai, la nuova Associazione si rivolge e già vede tra i suoi iscritti la maggioranza dei Direttori di Unità Operative Semplici e Complesse di Allergologia ed Immunologia Clinica degli Ospedali Italiani. Poiché intende aggregare tutti coloro che nelle strutture del SSN, in rapporto di dipendenza o convenzione, e/o in qualità di libero professionista esercitano nel territorio attività professionale nella disciplina, vede nel rapporto con gli Assessorati Regionali alla Sanità l'interlocutore istituzionale privilegiato. Tale contatto è di fondamentale importanza non solo per la necessaria consulenza legislativa, nell'ipotesi di idonei e nuovi modelli organizzativi di Allergologia e Immunologia Clinica, ma anche per una maggiore e razionale presenza delle strutture semplici e complesse di Allergologia ed Immunologia Clinica, per la stesura di linee guida di diagnosi e terapia, di sistemi di misurazione delle outcomes e dei corretti sistemi di valutazione dei professionisti. In situazioni conflittuali l'associazione può rapportarsi alle ASL per tutelare legittimi interessi, consentire la crescita professionale, e valorizzare così l'impegno assistenziale anche attraverso una attiva politica di sviluppo delle opportunità lavorative. In particolare comunque con gli Assessorati alla Sanità si dovranno elaborare strategie che modifichino l'assegnazione di risorse sulla base dei soli costi per patologia orientandola verso le enormi potenzialità della prevenzione primaria e secondaria insite nella disciplina allergologica. I referenti regionali dell'AAITO stanno ad esempio presentando una documentazione agli Assessorati che da un lato enfatizza gli aspetti preventivi, quelli di farmaco-economia, di influenza della qualità della vita dell'immunoterapia con allergeni e dall'altro sottolinea l'assoluta inadeguatezza della recente "Guida all'uso dei Farmaci" distribuita dal Ministero della Salute, Direzione Generale per la valutazione dei Medici-

nali e Farmacovigilanza.

So che avete un ambizioso programma di aerobiologia, con interessanti correlazioni con la clinica. Puoi spiegarci di cosa si tratta?

In questi ultimi vent'anni questa disciplina si è molto sviluppata, in Italia, nell'ambito dell'Allergologia Clinica, al fine di una migliore valutazione e controllo delle allergopatie respiratorie indotte da pollini, da spore fungine ed altre entità allergeniche, come alghe, artropodi e loro emanazioni, protozoi. Inoltre, in anni più recenti ci si è resi conto che occorreva ampliare la panoramica degli studi aerobiologici, inserendo valutazioni legate all'inquinamento atmosferico ed in particolare del particolato di origine antropica. Numerosi studi epidemiologici dimostrano infatti un incremento della prevalenza di malattie allergiche in quelle zone del mondo con maggiore inquinamento ed esistono anche evidenze di laboratorio che dimostrano una interazione tra inquinanti atmosferici e pollini aerotrasportati nella patogenesi della flogosi allergica.

Il monitoraggio dei pollini e delle spore fungine aerodiffuse costituisce un fondamentale strumento sia per la diagnosi che per la terapia e la prevenzione delle allergopatie respiratorie. Difatti, con l'ausilio di opportuni programmi statistici, basati su dati storici e su dati meteorologici attuali, il campionamento consente di prevedere l'andamento delle concentrazioni polliniche, a breve termine, con la possibilità di attivare tempestive terapie preventive. Alla scopo di approfondire tali importanti problematiche, estendendole anche alla quantizzazione dell'allergene in ambiente confinato, l'AAITO ha voluto inserire nel proprio Statuto la costituzione di una *Sezione di Aerobiologia, Ecologia e Prevenzione Ambientale*, coordinata dal Dott. Renato Ariano. Questa Sezione ha programmato l'attivazione di gruppi di studio sull'argomento, ha già posto in funzione, a partire dal gennaio 2002 una Rete di Monitoraggio Pollinico e Sporologico, ha raccolto l'adesione di 25 Centri di Monitoraggio Aerobiologico, collegati a Unità Operative di Allergologia, e distribuiti su tutto il territorio nazionale. La Rete elabora un Bollettino settimanale che diffonde non solo la

situazione della settimana precedente ma anche la previsione pollinica per la settimana a seguire. I dati sono disponibili direttamente sul sito www.pollinieallergia.net o sul link inserito nel sito AAITO www.aito.it. Appare sempre più opportuno che l'Allergologia abbia un ruolo di primo piano in quell'area della medicina che è la medicina dell'ambiente e della salute professionale individuale.

Credo che questa da un punto di vista più strettamente politico sia un'area verso la quale la nostra specialità dovrebbe rivolgere particolare attenzione con un approccio multidisciplinare non dimenticando mai che la malattia allergica è l'espressione di un alterato rapporto tra l'uomo e l'ambiente, e all'alterazione di questo rapporto si fa risalire lo straordinario incremento di malattie allergiche che si è verificato nel mondo occidentale nell'ultimo secolo.

Quali pensi che siano in futuro i rapporti tra la AAITO e le altre associazioni mediche, scientifiche e professionali?

Come avrai potuto osservare dalle tematiche trattate al Congresso di fondazione AAITO, a Roma, si è ottenuta la partecipazione attiva di prestigiosi Colleghi afferenti alle discipline specialistiche della Pneumologia, della Immunologia Clinica e di Base, dell'ORL, della Dermatologia, della Gastroenterologia, della Oculistica e della Pediatria, a conferma della trasversalità e centralità della nostra Disciplina. Il nostro intento appare quindi chiaro ed è quello di perseguire rapporti di collaborazione con tutti coloro che si renderanno disponibili ad una aggregazione che però non potrà sussistere se non su base paritaria.

Il mio sogno è quello di collaborare alla realizzazione di un modello federativo tra Società, simile a quello dell'American Academy (all'AAITO manca ancora qualche A). La disponibilità avuta dalle Società Scientifiche sopracitate sui processi di formazione e sulle iniziative congressuali, mi fornisce lo stimolo più forte per continuare a lavorare duramente. Sono fiducioso che con il contributo indispensabile di tutti i soci AAITO si potrà realizzare un progetto che permetta anche all'Italia di porsi al livello dei paesi più avanzati.

AAITO

Associazione degli Allergologi ed Immunologi Territoriali e Ospedalieri

Consiglio Direttivo

- Bonifazi F.
- Amoroso S.
- Antico A.
- Ardito S.
- Feliziani V.
- Senna G.E.
- Lombardi C.
- Stefanini F.
- Musarra A.
- Troise C.
- Cadario G.
- Galimberti M.

Probiviri Tit.

- Negrini A.
- Donazzan G.
- Nardi G.

Supplenti

- Ruscello M.
- Costantino M.T.

Revisori dei Conti

- Minore G.
- Manfredi F.
- Nardi G.

Tesoriere

- Feliziani V.

Segretario

- Troise C.

SELEZIONE BIBLIOGRAFICA A CURA DI GIUSE VALCURONE

APPROFONDIMENTO
NELLA CONOSCENZA E
FUTURI SVILUPPI DELLA TERAPIA
DELLA PNEUMOPATIA CRONICA
OSTRUTTIVA (COPD)

ADVANCES IN THE UNDERSTANDING
AND FUTURE THERAPY OF COPD

L. FABBRI* - S. RENNARD° - A. LEFT** - B. O'CONNOR°°

* University of Modena and Reggio Emilia, Modena (Italy)

° University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE (USA)

** University of Chicago Children's Hospital, Chicago, IL (USA)

°° Department of Respiratory Medicine and Allergy, GKT School of Medicine,
Denmark Hill Campus, King's College, London (UK)

CLIN EXP ALL REV 2002; 2: 129-36

La pneumopatia cronica ostruttiva costituisce un problema di rilevante interesse per la Sanità Pubblica.

L'OMS fornisce cifre relative alla incidenza della malattia che si aggirano sui 2,7 milioni di decessi per il 1999, valori simili a quelli relativi alla mortalità per HIV/AIDS.

Il fumo è indubbiamente uno dei più importanti fattori patogenetici: non è l'unico perchè altri contaminanti atmosferici sono stati chiamati in causa.

Indubbiamente l'interruzione del fumo costituisce una delle prime misure terapeutiche da adottarsi, anche se esistono tra i pazienti affetti da COPD alcuni non fumatori.

La principale caratteristica della COPD è una perdita progressiva della funzionalità polmonare come risultato di cambiamenti strutturali nelle vie aeree e nel parenchima polmonare. L'infiammazione costituisce pure un momento patogenetico della COPD: questo tipo di infiammazione differisce da quello caratteristico dell'asma.

TNF α e altri mediatori proinfiammatori (interleukina-8, leucotriene B₄) sono coinvolti nella infiammazione caratteristica della COPD e potranno fornire interessanti spunti di ricerca per l'impostazione di eventuali nuovi trattamenti terapeutici.

Prescindendo dalle classiche misure terapeutiche (cessazione del fumo, broncodilatatori), da un punto di vista farmacologico terapeuticamente applicativo le ricerche sono attualmente dirette in alcuni campi specifici.

La *fosfodiesterasi-4* è attualmente oggetto di studio: si tratta di un enzima che metabolizza l'AMP-ciclico reperibile nelle cellule infiammatorie quali i neutrofili. Regolando i livelli intracellulari di AMP-ciclico, la fosfodiesterasi-4 potrebbe modulare l'attività infiammatoria che contribuisce alla patogenesi della COPD.

L'*epidermal growth factor receptor* è responsabile della eccessiva produzione di muco nelle cellule caliciformi in risposta a fattori irritanti quali il fumo e costituisce quindi un altro target per eventuali farmaci anti-COPD.

La *elastase dei neutrofili* è responsabile della distruzione tissutale nei polmoni dei pazienti con COPD. Si è visto che un inibitore della elastasi è in grado di inibire la degranolazione delle cellule caliciformi in un modello sperimentale. Un inibitore selettivo della elastasi dei neutrofili

potrebbe quindi essere utile nel trattamento della malattia dato che potrebbe rallentare l'evoluzione del danno polmonare e ridurre la ipersecrezione di muco.

Indubbiamente la COPD è una malattia multifattoriale complessa e richiede un approfondimento negli studi sulla sua patologia per meglio selezionare i *target* per eventuali interventi terapeutici.

RINITE ED ASMA IN RELAZIONE AI
"MARKER" INFETTIVI
NEGLI STATI UNITI

HAY FEVER AND ASTHMA IN RELATION TO MARKERS
OF INFECTION IN THE UNITED STATES

P.M. MATRICARDI^a - F. ROSMINI^b - V. PANETTA^a
L. FERRIGNO^b - S. BONINI^a

a) Institute of Neurobiology and Molecular Medicine

Consiglio Nazionale delle Ricerche

b) Laboratory of Epidemiology and Biostatistics, Istituto Superiore di Sanità, Rome

J ALLERGY CLIN IMMUNOL 2002; 110: 381-7

L'aumentata diffusione delle malattie asmatiche osservata nella società con stile di vita "occidentalizzato" è stata attribuita in questi ultimi decenni a varie cause (polluzione atmosferica, esposizione agli allergeni ecc.).

Tra le ipotesi formulate indubbiamente quella che può essere definita più "trendy" è la cosiddetta "Hygiene Hypothesis" che suggerisce che l'aumentato tenore di vita e le migliorate condizioni socio-economiche siano situazioni predisponenti per la malattia asmatica. Tale ipotesi è stata accettata, ma anche variamente *contrastata* a livello nazionale ed internazionale ed ha tra i suoi sostenitori più autorevoli, in campo italiano, il gruppo di Matricardi che, da alcuni anni, ha fornito un contributo rilevante alla teoria che la diminuzione delle infezioni, specialmente infezioni orofecali e alimentari, possa costituire uno dei fattori eziopatogenetici nel campo della allergopatie.

Per allargare il loro campo di indagine Matricardi e coll. hanno rivolto la loro attenzione ad un campione assai vasto di popolazione statunitense, 33994 cittadini americani, per i quali nel periodo '88-'94 era stato possibile rilevare la presenza di malattie allergiche e le variabili correlate, cioè informazioni sociodemografiche, momento della diagnosi, sensibilizzazione cutanea a 9 allergeni e alle arachidi, dati sierologici per il T. gondii, per i virus della epatite A, B, C e dell'Herpes simplex (tipi 1 e 2).

In complesso l'elaborazione dei dati, su un largo segmento di popolazione statunitense, molto *diversificato*, ha dimostrato che la presenza di certe infezioni di tipo alimentare o orofecale è associata con una minore probabilità di acquisire malattie allergiche. Importante è l'osservazione che, nel secolo scorso, l'aumento delle malattie allergiche si è realizzato negli USA soprattutto in quei segmenti di popolazione con uno stile di vita e condizioni igieniche tali da prevenire l'acquisizione di infezioni HAV.

INCIDENZA E REMISSIONE DELL'ASMA: UNO STUDIO RETROSPETTIVO SULLA STORIA NATURALE DELL'ASMA IN ITALIA

INCIDENCE AND REMISSION OF ASTHMA:
A RETROSPECTIVE STUDY OF THE NATURAL HISTORY
OF ASTHMA IN ITALY

R. DE MARCO^a - F. LOCATELLI^b - I. CERVERI^b - M. BUGIANI^c
A. MARINONI^d - G. GIAMMANCO^e
for the Italian Study on Asthma in Young Adults study group

- a) Unit of Epidemiology and Medical Statistics, University of Verona
b) Institute of Respiratory Diseases, IRCCS San Matteo, University of Pavia
c) National Health Service, CPA-ASL4 Unit of Respiratory Medicine, Turin
d) Department of Applied Health Sciences, University of Pavia
e) Institute of Hygiene and Preventive Medicine, University of Catania

J ALLERGY CLIN IMMUNOL 2002; 110: 228-35

Nonostante tutta una serie di tentativi per standardizzare la metodologia usata nello studio della epidemiologia asmatica, i risultati della ricerca epidemiologica presentano molti aspetti contrastanti, particolarmente per quanto si riferisce ai fattori maggiori di rischio per l'asma come, ad esempio, la esposizione alle infezioni microbiche nell'infanzia (Hygiene Hypothesis) e al fumo attivo.

In generale i fattori associati con l'*incidenza* dell'asma differiscono da quelli associati con la *persistenza*. Di conseguenza i metodi di standardizzazione, che non possono distinguere tra casi relativamente recenti e quello persistenti a lungo termine, non possono garantire la omogeneità di un gruppo che condivide gli stessi fattori di rischio. È logico considerare che è necessario acquisire una conoscenza più dettagliata nella storia naturale dell'asma per comprendere i fattori epidemiologici esistenti.

Gli scarsi studi disponibili che hanno impiegato diversi metodi per la definizione e accertamento dei casi riportano una incidenza dell'asma che si aggira tra 0,5 e 5/1000 individui per anno. L'incidenza dell'asma, che ha il suo picco nell'infanzia, sembra essere aumentata con le ultime generazioni e sembra presentare anche un diverso indirizzo in base al sesso.

Per ora vi sono pochi studi sulla remissione; nell'infanzia la frequenza delle remissioni si aggira su circa il 50% mentre i valori sono molto bassi negli adulti.

Gli Autori hanno voluto descrivere l'andamento dell'incidenza, della persistenza, e remissione dell'asma, dalla nascita fino all'età di 44 anni, nel periodo 1953/2000, in un campione molto rappresentativo di giovani adulti italiani che hanno preso parte ad uno studio multicentrico sull'asma.

L'inizio dell'asma è stato definito come "l'età del primo attacco" e la remissione era considerata presente "quando un soggetto, non sottoposto a trattamento, non aveva avuto attacchi asmatici negli ultimi 24 mesi".

I dati ottenuti hanno dimostrato che, rispetto alla sua storia naturale, l'asma presenta due diverse forme: asma precoce che si manifesta nell'infanzia e che colpisce prevalentemente i bambini ed ha una prognosi favorevole e quella con manifestazione ritardata che generalmente si manifesta *durante* o *dopo* la pubertà, che, di solito, colpisce le donne ed ha una prognosi non favorevole.

IMMUNOTERAPIA SPECIFICA: PRINCIPI E NOTE APPLICATIVE

SPECIFIC IMMUNOTHERAPY: PRINCIPLES AND APPLICATIONS

P. FALAGIANI

Direttore Scientifico - Lofarma S.p.A., Milano

GIORN IT MAL TOR 2001; 55: 43-64

La rassegna tratta i principali aspetti della immunoterapia specifica per il trattamento delle malattie allergiche.

Dopo avere passato in rivista le basi immunologiche della sensibilizzazione allergica, con particolare riguardo alle sottoclassi linfocitarie coinvolte, l'Autore viene a considerare l'impiego della immunoterapia iniettiva che, fin dagli inizi, ha costituito l'approccio tradizionale di trattamento delle allergopatie, validato ormai da numerosi studi in doppio cieco, controllato con placebo. Nella fase più recente delle indagini, per migliorare la sicurezza e la efficacia del trattamento, sono state sottoposte a studi clinici nuove vie di somministrazione: orale, nasale e sublinguale. Le due ultime e, in particolare, quella sublinguale, hanno dimostrato la migliore efficacia e sicurezza di impiego.

La immunoterapia è inoltre esaminata in relazione alle sue indicazioni e controindicazioni e ai principali schemi di somministrazione: pre e co-stagionale (per pollini), continuativo (per allergeni perenni), rush (per abbreviare la fase induttiva) e clustered. Vengono inoltre discussi i principali meccanismi di azione (noti o ipotizzati): anticorpi bloccanti, diminuzione della infiammazione allergica e della proliferazione linfocitaria, influenza sull'equilibrio Th1-Th2. Particolare attenzione è dedicata alla immunoterapia sublinguale.

TASSI DI IMMUNOGLOBULINA A, TOTALI E ALLERGENE SPECIFICI NELLA SALIVA IN RELAZIONE ALL'INSTAURARSI DELLA ALLERGIA NEI BAMBINI FINO A DUE ANNI DI ETÀ'

TOTAL AND ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOGLOBULIN A LEVELS
IN SALIVA IN RELATION TO THE DEVELOPMENT OF ALLERGY IN
INFANTS UP TO 2 YEARS OF AGE

M.F. BÖTTCHER - P. HÄGGSTRÖM - B. BJÖRKSTÉN* - C. JENMÅLM

Department of Molecular and Clinical Medicine, Division of Paediatrics and
Clinical Centre, Faculty of Health Sciences, Linköping University, Linköping
* Centre for Allergy Research and Institute of Environmental Medicine,
Karolinska Institute, Karolinska, Sweden

CLIN EXP ALLERGY 2002; 32: 1293-8

Mentre la presenza e la tipologia della risposta verso gli allergeni delle immunoglobuline IgE ed IgG è ormai nota nei bambini atopici e non atopici, meno nota è quella delle

immunoglobuline IgA.

Queste ultime immunoglobuline costituiscono l'isotipo predominante negli esseri umani: le IgA sieriche provengono prevalentemente dal midollo e si presentano principalmente in forma *monomeric*: le IgA secretorie (SIgA) sono prodotte localmente nei tessuti mucosi e ghiandole da parte del tessuto linfoide (linfociti B) bronco- e intestino associato e sono reperibili principalmente in forma *dimerica*.

Attaccata al dimero vi è la componente secretoria (SC) che rende le SIgA più resistenti alla scissione ad opera di enzimi proteolitici.

Teoricamente il ruolo di elevati livelli di IgA secretorie dovrebbe essere quello di prevenire l'aderenza e penetrazione di antigeni capaci di provocare risposte infiammatorie e, di conseguenza, l'assorbimento di allergeni e manifestazioni allergiche conseguenti.

Tuttavia i dati in proposito non sono *concordanti*. Gli Autori hanno voluto studiare le correlazioni tra il tasso di IgA totali, SIgA e IgA allergene specifiche presenti nella saliva e l'instaurarsi della allergia nei bambini durante i primi due anni di vita. I risultati conseguiti hanno dimostrato che l'instaurarsi delle forme allergiche tendeva ad essere associato con elevati livelli di IgA totali e allergene specifiche ma con bassi livelli di SIgA. Inoltre elevati livelli di SIgA sembrano proteggere i bambini sensibilizzati dall'instaurarsi di una sintomatologia allergica durante i primi due anni di vita a sostegno quindi dell'ipotesi di un probabile ruolo protettivo delle SIgA verso lo sviluppo dell'allergia.

MEDIATORI LIPIDICI PRESENTI NEL POLLINE POSSONO AGIRE COME CHEMOATTRATTANTI E ATTIVATORI DEI GRANULOCITI POLIMORFONUCLEATI

LIPID MEDIATORS FROM POLLEN ACT AS
CHEMOATTRACTANTS AND ACTIVATORS OF
POLYMORPHONUCLEAR GRANULOCYTES

C. TRAUDI-HOFFMANN^a - A. KASCHE^a - T. JAKOB^b - M. HUGER^a
S. PLOTZ^a - I. FEUSSNER^c - J. RING^b - H. BEHRENDT^a

a) Division of Environmental Dermatology and Allergy TUM/GSF, Neuherberg

b) Department of Dermatology and Allergy, Technical University, Munich

c) Department of Molecular Cell Biology,

Institute of Plant Genetics and Crop Plant Research, Gatersleben

J ALLERGY CLIN IMMUNOL 2002; 109: 831-8

L'importanza del polline di graminacee come fonte di allergeni è stata stabilita più di 130 anni fa con le esperienze di Blackley. Oltre alla loro attività quali trasportatori di allergeni è stato recentemente dimostrato che i granuli pollinici, venendo in contatto con la fase acquosa, possono liberare anche sostanze di tipo *eicosanoide* dotate di varie attività biologiche. Per quanto il ruolo dei granulociti polimorfonucleati (PMNs)

nella patofisiologia della malattia allergica sia ancora un argomento dibattuto, in generale i pareri sono concordi nell'attribuire un ruolo ai PMNs nella manifestazione della *infiammazione allergica*. In quanto cellule del sistema immunitario, i PMNs sostengono un ruolo importante in svariate malattie allergiche. Nell'asma, i PMNs sono il primo tipo di cellule che penetra nei polmoni, dopo che è stato effettuato il challenge allergenico, nella rinite allergica l'infiammazione locale è associata con un accumulo di PMNs nel tessuto nasale.

La captazione dei PMNs nei tessuti è un processo graduale, mediato attraverso varie fasi, per permettere a queste cellule di raggiungere il luogo dell'infiammazione. Tra i fattori che regolano questa migrazione vi è un certo tipo di chemoattrattanti, tra i quali le chemochine e i mediatori lipidici sostengono un ruolo di primo piano.

Gli Autori hanno cercato di caratterizzare la *natura biochimica* dei mediatori liberati dai granuli pollinici e di delineare il loro impatto sui PMNs. Gli Autori nelle esperienze *in vitro* dimostrano che l'estratto acquoso dei pollini produce migrazione e attivazione dei PMNs. Questo reperto permette di ipotizzare che la rapida liberazione di mediatori bioattivi dal polline, durante il contatto con la fase acquosa delle membrane respiratorie o delle mucose, possa agire come *fattore proinfiammatorio*, allergene-indipendente, e contribuire alle manifestazioni o al peggioramento di una infiammazione allergica. Questi risultati osservati *in vitro*, potrebbero trovare corrispondenti analogie *in vivo* e fornire quindi una spiegazione della attività pro-infiammatoria di questi mediatori pollinici.

STRESS MATERNO E DIFFERENZIAZIONE T-CELLULARE DEL SISTEMA IMMUNITARIO IN VIA DI SVILUPPO E POSSIBILI IMPLICAZIONI PER LO SVILUPPO DELL'ASMA E DELLA ATOPIA

MATERNAL STRESS AND T-CELL DIFFERENTIATION OF THE
DEVELOPING IMMUNE SYSTEM: POSSIBLE IMPLICATIONS FOR
THE DEVELOPMENT OF ASTHMA AND ATOPIY

L. C. VON HERTZEN

Finnish Lung Health Association

J ALLERGY CLIN IMMUNOL 2002; 109: 923-8

L'aumento costante nella incidenza dell'asma e della atopia, nonostante i miglioramenti nel trattamento e l'approfondimento di parecchi aspetti nella eziopatologia delle malattie allergiche, ha stimolato l'interesse delle indagini in questo campo.

L'esperienza che si è accumulata suggerisce che l'aumentata diffusione delle malattie atopiche è attribuibile a fattori ambientali e di stile di vita e alla mancanza o diminuzione di infezioni

infantili sistemiche che, in parecchi studi, ha dimostrato di essere uno dei maggiori fattori eziologici.

Un altro fattore, forse non abbastanza considerato, che si inserisce in questo contesto è costituito dallo *stress materno prolungato* che è associato con una aumentata secrezione di cortisolo e che potrebbe quindi influenzare lo sviluppo del sistema immunitario e, in particolar modo, specialmente la differenziazione tra le cellule Th1 e Th2 con conseguente aumento della suscettibilità all'asma e all'atopia in individui geneticamente predisposti. E' noto infatti che i corticosteroidi sono potenti immunomodulatori capaci di spostare l'equilibrio Th1-Th2 verso la risposta Th2.

Il cortisolo materno poi è in grado di attraversare la placenta ed è quindi facile ipotizzare che una secrezione eccessiva di tale ormone, correlata ad uno stress sistemico, possa influenzare lo sviluppo del sistema immunitario ma, soprattutto, la differenziazione delle cellule T-helper favorendo così l'instaurarsi di una condizione Th2. Lo stress cronico si aggiunge quindi come addizionale fattore nel regime di vita occidentale responsabile della aumentata incidenza dell'asma e dell'atopia.

REATTIVITA' CROCIATA IMMUNOLOGICA TRA LE "LIPID TRANSFER PROTEINS" DA CIBI DERIVANTI DA PIANTE BOTANICAMENTE NON CORRELABILI: UNO STUDIO CLINICO

IMMUNOLOGICAL CROSS-REACTIVITY BETWEEN
LIPID TRANSFER PROTEINS FROM BOTANICALLY
UNRELATED PLANT-DERIVED FOODS: A CLINICAL STUDY

R. ASERO¹ - G. MISTRELLO² - D. RONCAROLO² - S. AMATO²
G. CALDIRONI³ - F. BAROCCI³ - R. VAN REE⁴

- 1) Ambulatorio di Allergologia, Ospedale Caduti Bollatesi, Bollate, Milano
2) Lofarma S.p.A., Milano
3) Centro Trasfusionale, Ospedale Rho, Milano, Italy
4) CLB Amsterdam, The Netherlands

ALLERGY 2002; 57: 900-7

Le "lipid transfer proteins" (LTP) sono ampiamente distribuite nel regno vegetale, e costituiscono gli allergeni maggiori nei frutti delle Rosacee (pesca, mela, albicocca).

Le LTP provenienti da alimenti vegetali (frutta e verdure) non correlabili da un punto di vista botanico presentano una cross-reattività immunologica che permette di definirli "panallergeni". Pazienti sensibilizzati alle LTP con allergia alle Rosacee frequentemente riportano reazioni anche mangiando cibi che non appartengono a questa famiglia.

Gli Autori hanno cercato di valutare l'importanza clinica di tale cross-reattività in un gruppo di 20 soggetti LTP ipersensibili con una storia di allergia alle Rosacee impiegando una batteria di test diagnostici.

In tutti i pazienti sono state osservate reazioni allergiche dopo

l'ingestione di almeno uno degli alimenti vegetali, diversi dalle Rosacee e, in vari casi, reazioni gravi come anafilassi, asma, orticaria, angioedema. Noci e arachidi erano responsabili nell'80 e 40% rispettivamente di reazioni allergiche. I prick test cutanei sono risultati positivi per noci, legumi, riso nella maggior parte dei pazienti.

Viene ad essere confermata la natura di pan-allergene dell'LTP: in vista della prevalenza e gravità delle reazioni allergiche a noci, nocciole e arachidi i pazienti che hanno dimostrato reazioni allergiche dovrebbero porre speciale attenzione nell'evitare questi vegetali.

LA SIT VERSO IL DER P PUO' PROTEGGERE VERSO LA SENSIBILIZZAZIONE DA LUMACHE?

DOES SIT TO DER P PROTECT FROM SNAIL SENSITIZATION?

P. MEGLIO* - M. PLANTAMURA - E. ARABITO
P. FALAGIANI° - A. TORRE - P. ROSSI

* Department of Pediatrics, University of "Tor Vergata", Rome
° Lofarma S.p.A., Milan

ALLERGY 2002; 57: 868-9

Le correlazioni tra l'allergia alimentare, causata dalle lumache, e l'allergia verso gli acari domestici sono ormai note. Un altro legame tra Der p e allergia alle lumache è la possibile induzione di una sensibilizzazione alle lumache, causata da immunoterapia specifica sottocutanea con estratti di Der p (SIT), in pazienti che non avevano mai mangiato lumache.

Gli Autori si sono proposti di valutare se la SIT verso il Der p potesse indurre la positività al prick test cutaneo verso estratti di lumache in bambini atopici.

Le indagini compiute in un gruppo di bambini e adulti hanno messo in evidenza effetti diversi: nessun effetto protettivo della vaccinazione con Der p verso le lumache negli adulti ed un certo effetto protettivo durante l'infanzia.

Gli Autori concludono che, indubbiamente, esistono ancora molti punti da chiarire in questo contesto e vari fattori che possono condizionare questo particolare effetto protettivo

**ALLERGIA INSOLITA, IgE-MEDIATA,
VERSO L'ESCA PER PESCI**

UNUSUAL IgE-MEDIATED ALLERGY TO FISH BAIT

V. DI RIENZO* - P. FALAGIANI^o - F. FRATI
L. SENSI - F. MARCUCCI* Istituto di Pediatria, Università degli Studi di Perugia
Policlinico Monteluce, Perugia
^o Lofarma S.p.A. - Milan

ALLERGY 2002; 57: 869-70

Noto è il potenziale allergizzante delle esche per pesci. La letteratura riporta vari casi di rinocongiuntivite ed asma provocate da vari tipi di larve o di vermi di mare. In queste comunicazioni cliniche la sintomatologia riportata si è manifestata immediatamente dopo esposizione all'esca e i test cutanei e in vitro hanno confermato un meccanismo IgE-mediato.

Gli Autori riportano un caso di allergia verso le larve di *G. mellonella*, nel quale le manifestazioni allergiche (angioedema al viso, orticaria su tutto il corpo) si erano manifestate da 3 a 6-8 ore dopo il ritorno a casa. La messa in evidenza delle IgE e la positività del patch test hanno confermato la presenza di allergia IgE-mediata.

La comparsa di sensibilizzazione in fase ritardata può derivare dall'assorbimento rallentato degli allergeni responsabili.

ALLERGIA ALL'ESCA PER PESCI

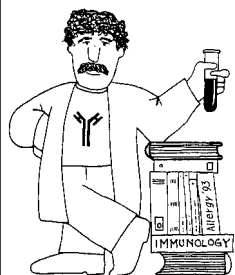
ALLERGY TO FISHING BAIT

S. TRIPODI* - P. FALAGIANI^o - T. PERINELLI
F. DELL'OMO - A. CRISTALDI* Sandro Pertini Hospital, Paediatric Department
Allergology Service, Rome
^o Lofarma S.p.A., Milan

ALLERGY 2002; 57: 653

Esiste ormai tutta una letteratura sulla sensibilizzazione alle larve di insetti usate come esche dai pescatori: finora non era stata riportata una sensibilizzazione da esche, costituite da *vermi di terra*.

Gli Autori riportano un caso di un adolescente che aveva presentato ripetuti episodi di broncospasmo, ostruzione nasale e rinorrea correlati, in base all'anamnesi, al momento dell'impiego di vermi di terra, come esche per pesci. Tutta la batteria di test impiegati (prick test cutanei, RAST) ha chiaramente dimostrato che si trattava di un caso di allergia ai vermi di terra, caratterizzato da una sintomatologia piuttosto grave.



L'ANGOLO DELL'IMMUNOLOGO

a cura di GIANNI MISTRELLO

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

FARMACOGENETICA

Penso sia un'esperienza comune a molti di noi l'aver constatato la grande variabilità con cui i vari individui rispondono generalmente ad un trattamento farmacologico. Farmaci che si mostrano particolarmente efficaci in alcuni soggetti possono risultare inefficaci, se non addirittura tossici, quando somministrati ad altri. Diverse cause possono essere individuate alla base di questa variabilità; esse includono la patogenesi ed il diverso grado di severità della malattia da trattare farmacologicamente, eventuali interazioni del farmaco con recettori specifici, le sue caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche, l'età dell'individuo, il suo stato nutrizionale, la sua funzionalità renale ed epatica, la concomitanza con altre malattie. Tutti questi vari aspetti e processi implicano il coinvolgimento di un numero indefinito di proteine, le quali possono esercitare funzioni varie. Alcune di queste sono per esempio importanti nel "trasporto" del farmaco al bersaglio finale, altre sono determinanti nel metabolismo e nell'eliminazione dello stesso mentre altre ancora possono fungere da recettori. Negli ultimi anni numerosi studi volti ad approfondire il rapporto struttura-funzione sono stati effettuati. Si è così dimostrato che variazioni anche minime della sequenza aminoacidica del/i gene/i che codifica(n) le suddette proteine possono modificare in parte o totalmente la loro funzione e conseguentemente influenzare l'assorbimento, il metabolismo, la biodisponibilità e l'escrezione di un farmaco. Ecco quindi il motivo per cui tra le possibili cause che possano incidere significativamente sull'efficacia dello stesso o paradossalmente favorirne la potenziale tossicità, dobbiamo aggiungere quelle legate a fattori ereditari inter-individuali.

L'insieme delle esperienze scientifiche che si sono accumulate negli ultimi anni per capire meglio il fenomeno hanno portato alla definizione di una nuova disciplina, la farmacogenetica, la quale attraverso lo studio del polimorfismo genetico e quindi delle eventuali differenze inter-individuali dei geni coinvolti nella risposta ad un farmaco, si pone come obiettivo la personalizzazione delle condizioni di impiego di un farmaco, nel tentativo di ottimizzarne l'efficacia e la safety. Idealmente lo studio della farmacogenetica dovrebbe consentire di poter predire in una popolazione che necessita di un determinato trattamento farmacologico, il fenotipo "responder" (quello che più probabilisticamente potrà trarne beneficio) da quello "non responder" (quello che più probabilisticamente non ne trarrà beneficio). In questo modo dovrebbe altresì ridursi il rischio per il paziente di reazioni indesiderate come conseguenza di un trattamento farmacologico non appropriato per quel determinato fenotipo. Per dare un'idea al lettore dell'importanza delle "adverse reactions" è utile ricordare che secondo stime recenti tali reazioni raggiungono quasi il 10% fra le possibili cause di ricoveri in ospedale ed il costo sociale di tali eventi avversi, almeno negli Stati Uniti, si aggira intorno ai 100 miliardi di dollari.

Le prime osservazioni che in qualche modo anticipavano l'importanza dei fattori genetici individuali nell'espressione dell'effetto terapeutico di un farmaco risalgono intorno agli anni '50 quando a seguito di studi di tipo biochimico si scoprì che il prolungato rilassamento muscolare osservabile a seguito di assunzione di suxametonio era da correlarsi ad una deficienza ereditaria di colinesterasi, oppure che l'emolisi riscontrata in alcuni pazienti sottoposti alla terapia antimalarica era strettamente legata ai livelli di "erythrocyte glucose 6-phosphate dehydrogenase activity", ovvero che i disturbi neurologici conseguenti all'assunzione di isoniazide, (farmaco antitubercolare) osservati nei pazienti si dimostravano essere correlati ad una particolare deficienza enzimatica (N-acetiltransferasi), che determinava negli stessi dei livelli particolarmente elevati e prolungati di principio attivo.

La base molecolare delle suddette differenze genetiche, in particolare a livello inter-individuale fu però chiaramente dimostrata alla fine degli anni '80 quando grazie all'impiego della tecnologia del DNA ricombinante è stato possibile clonare molti geni

e studiare la struttura e la funzione delle proteine da essi codificate. Si è così evidenziata l'esistenza di un polimorfismo funzionale per diverse delle proteine coinvolte nella risposta ad un farmaco e le varianti alleliche che conseguentemente ne derivano possono determinare, nell'individuo che lo assume, effetti significativamente diversi. E' questo per esempio il caso del citocromo P450, un enzima del fegato coinvolto nel processo metabolico di numerosi farmaci. Studi di sequenza del genoma umano hanno portato ad evidenziare l'esistenza di 58 differenti geni (CYP) in grado di codificare questo enzima. Inoltre per uno di questi (CYP2D6) si conoscono numerose forme alleliche, alcune delle quali si associano a differenti livelli di funzionalità dell'enzima. L'esistenza o meno di queste varianti nei soggetti sottoposti ad uno stesso trattamento farmacologico può determinare quindi risposte diverse. Così per un soggetto portatore di una variante allelica associata ad una ridotta attività dell'enzima, ci può essere un elevato rischio di "adverse reaction" soprattutto quando l'indice terapeutico del farmaco somministrato risulta basso (vedi per es. mercaptopurina, azatioprina, fluorouracile); d'altro canto una variante allelica associata ad una iperattività dello stesso enzima può tradursi in una riduzione dell'efficacia del farmaco. Altri studi volti a comprendere meglio i meccanismi di induzione dell'enzima hanno dimostrato che certe sostanze (alcol, morfina, cocaina, anfetamine), agendo direttamente sull'enzima, sono in grado di influire sul metabolismo di altri farmaci e modificare quindi i loro effetti farmacologici. Questo implica che la dose terapeuticamente attiva per un paziente, non necessariamente debba esserlo per tutta la popolazione.

Un altro esempio del fatto che il polimorfismo genetico può portare a differenti risposte a seguito dell'esposizione di un individuo ad un determinato farmaco, è rappresentato dal gene CYP2A6 coinvolto nel metabolismo della nicotina. Sono finora stati identificate tre differenti forme alleliche, una attiva (wild-type) e due inattive o nulle. Individui portatori della variante nulla di questo enzima non riescono a metabolizzare la nicotina e presentano corrispondentemente un minor rischio di sviluppare tumori ai polmoni. Più recentemente si è dimostrato che la minor incidenza di tumori in questa popolazione è dovuta molto probabilmente alla incapacità di questi individui di trasformare sostanze pro-cancerogene (per es. nitrosamine contenute nel tabacco) in cancerogene.

Il miglioramento delle conoscenze su come il "make-up" genetico del singolo individuo può contribuire al modo con cui egli risponde ad un determinato trattamento farmacologico, si è recentemente esteso ad altre situazioni ed ha permesso di evidenziare una certa eterogeneità di risposta anche nell'approccio farmacologico usato nella terapia dei pazienti asmatici. Sebbene tutte e tre le classi di farmaci generalmente impiegati allo scopo (β -agonisti, glucocorticoidi e antileucotrieni) si dimostrano statisticamente efficaci quando usati correttamente nella cura di questa patologia, diversi studi indicano che esiste comunque un'ampia variabilità di risposta inter-individuale. Negli ultimi anni diversi loci polimorfici sono stati individuati nei geni che codificano target proteici importanti per l'espressione dell'effetto terapeutico dei farmaci antiasmatici. I dati sperimentali finora ottenuti suggeriscono che questo polimorfismo può modificare la risposta di un paziente alla terapia con un farmaco antiasmatico e la conoscenza del make-up genetico di un paziente può essere utile nel predire la sua risposta al trattamento farmacologico ipotizzato. Un esempio che rende meglio il concetto è rappresentato dai geni che codificano per " β 2-adrenoreceptor" (β 2AR), recettori di superficie, costituiti da una proteina di 413 aminoacidi prodotta da un gene localizzato sul cromosoma 5q31.32, in grado di attivare la adenylate cyclase mediante l'interazione con la proteina G. Il risultato finale di questa interazione è un incremento del livello intracellulare di cAMP con conseguente rilassamento del tono muscolare. Gli agonisti endogeni di questi recettori sono rappresentati dalle catecolamine (epinefrina e norepinefrina) mentre gli agonisti sintetici rappresentano una importante categoria di farmaci antiasmatici.

Tali recettori sono estesamente espressi in molti distretti anatomici; in particolare nei polmoni sono localizzati nella muscolatura liscia dei bronchi e servono a rilassare la stessa a seguito di un evento bronco dilatatorio. L'esistenza di un certo polimorfismo del recettore β 2 nella popolazione è stata confermata in diversi studi e le varianti individuate non possono in alcun modo essere considerate come elementi causativi della malattia perché riscontrabili sia nei soggetti asmatici che in quelli sani. Le quattro varianti finora individuate sono illustrate in *tabella 1*, anche se le più comuni riguardano una mutazione puntiforme a livello degli aminoacidi in posizione 16 e 27 della sequenza relativa alla

Tabella 1: Varianti fenotipiche del recettore β 2AR

| POSIZIONE (nella sequenza aminoacidica) | AMINOACIDO (wild type) | AMINOACIDO (polimorfico) | FREQUENZA (%) |
|---|---------------------------|-----------------------------|------------------|
| 16 | Arginina | Glicina | Gly 39 |
| 27 | Glutamina | Ac. glutamico | Glu 43 |
| 34 | Valina | Metionina | Met < 0.1 |
| 164 | Treonina | Isoleucina | Ile 5 |

proteina che costituisce il recettore. Gli effetti di queste varianti sulla espressione genica e sulla funzionalità recettoriale sono stati oggetto di una intensa attività di ricerca. Studi in vitro basati sul confronto tra le diverse forme (wild-type e mutanti) hanno indicato che il legame di affinità e l'efficienza di interazione con la proteina G risulta pressochè simile per entrambi. Viceversa una differenza significativa tra i due gruppi è stata osservata nel numero di recettori espressi sulla superficie. La forma mutante, Gly16, del recettore è caratterizzata da una eccessiva "downregulation" per cui il numero dei recettori espressi sulla superficie risulta significativamente inferiore alla forma wild-type. Al contrario la forma mutante, Glu27, non subisce alcuna "down-regulation" quando comparata con la forma wild-type. In un recente studio clinico (Martinez e coll.) su un gruppo di 37 bambini asmatici, si è esaminata la relazione farmagenomica tra questi polimorfismi e la risposta degli stessi alla somministrazione in dose singola di albuterolo (β -agonista). I risultati di tale studio indicano che il 60% dei soggetti omozigoti per Arg16 hanno mostrato una risposta positiva al farmaco contro il 13% di quelli omozigoti per Gly16. Tali dati sembrano suggerire che il recettore nella forma Gly16 si trova cronicamente down-regolato (probabilmente per effetto delle catecolamine endogene) e questo si traduce in una risposta meno efficace ad una dose iniziale di albuterolo. In un altro studio su un gruppo di 255 soggetti affetti da "mild asthma" si è voluto comparare l'effetto di una somministrazione "regularly scheduled" (due puffs, quattro volte al giorno) di albuterolo vs una somministrazione "as needed dosing" dello stesso in termini di induzione di "adverse reactions". Analizzando i dati relativi all'insieme dei due gruppi, nessuna differenza significativa tra essi era messa in evidenza, risultando trascurabili gli effetti deleteri. Prendendo invece in considerazione la tachifilassi (perdita di efficacia clinica di un farmaco a seguito di somministrazioni ripetute dello stesso) si poteva osservare che essa era più significativa nel gruppo di soggetti che ricevevano regolarmente il farmaco. Per verificare se tale fenomeno era associato al genotipo del recettore β 2, è stata effettuata una caratterizzazione del DNA genomico dei soggetti. Una successiva analisi dei risultati ha evidenziato che soggetti omozigoti per il genotipo Arg16 del recettore β 2, sottoposti a trattamento "regularly scheduled" con albuterolo, presentavano un declino significativo del "peak expiratory flow rate", declino non osservato quando lo stesso genotipo riceveva il farmaco "as needed basis". Nessun fenomeno di tachifilassi era viceversa osservato nei soggetti omozigoti per il genotipo Gly16, sia che ricevessero il farmaco regolarmente ovvero occasionalmente. Analogamente nessuna differenza era osservata considerando i genotipi del recettore β 2 in posizione 27, sia nella forma wild-type che mutante. La conclusione dello studio è che il polimorfismo del recettore β 2AR a livello del loco 16 può essere considerato un elemento utile a predire il rischio di tachifilassi nei soggetti sottoposti a trattamento con albuterolo.

Numerosi altri studi sono attualmente in corso in varie direzioni. Limitatamente al settore dei farmaci antiasmatici, uno degli argomenti che suscita interesse riguarda la resistenza agli steroidi osservata in diversi soggetti sottoposti a terapia con glucorticoidi; esiste oggi la possibilità di chiarire in maniera definitiva se il fenomeno ha una base genetica e a quale livello essa si manifesta (geni che codificano per il recettore specifico citoplasmatico, geni che codificano per la proteine nucleari che interagiscono con il suddetto recettore,...).

In questo breve intervento ho tentato di far capire l'enorme contributo che un approccio farmacogenetico può offrire per massimizzare l'effetto terapeutico di un farmaco ed al

contempo ridurre il rischio per il paziente di reazioni avverse. Gli esempi che ho citato sono solo una piccola parte dei potenziali targets. Oggi si sa che molte patologie sono multigeniche ed i meccanismi che le determinano sono straordinariamente complessi, coinvolgendo numerosi altri elementi (citochine, fattori di "signal transduction", fattori trascrizionali, chemochine, cofattori...) come ulteriori bersagli della terapia farmacogenetica. Se nel contempo teniamo in considerazione gli straordinari scenari che il completamento del genoma umano può aprire nella comprensione dei meccanismi patogenetici delle malattie, non è difficile immaginare l'impatto che la farmacogenetica potrà avere in un futuro non lontano sia nello sviluppo di nuovi farmaci che nella applicazione di trattamenti personalizzati del paziente in cui il farmaco verrà adattato al make-up genetico dello stesso.

In altre parole non è poi così lontano il giorno in cui un paziente potrà andare dal proprio medico che, dopo aver prelevato poche gocce del suo sangue, lo inviterà a tornare il giorno dopo. Nel frattempo le gocce di sangue saranno poste in una particolare "macchina". Dentro a questa macchina si troverà un biochip, su cui sono stati fissati migliaia di pezzi di DNA a singola elica (olionucleotidi), capaci di reagire con sequenze specifiche del DNA del paziente. Le migliaia di reazioni specifiche che in questo modo si verificheranno, consentiranno di definire il profilo genetico del paziente. Quando il paziente si presenterà il giorno dopo dal medico, potrà quindi sentirsi dire: caro Sig. Rossi l'analisi del suo genoma indica che Lei ha una variante genica XYZ importante per la sua malattia e quindi sulla base della sua costituzione genetica il farmaco più efficace per la cura della stessa è ABC.

EPIDEMIOLOGIA DELLA RINITE ALLERGICA IN EUROPA

MARCO BRUNO

Servizio Medico - Lofarma S.p.A.

La rinite allergica è una patologia estremamente diffusa in tutto il mondo [1]. La sua prevalenza è peraltro aumentata considerevolmente durante questi ultimi trent'anni, in special modo nei paesi occidentali industrializzati, con le relative conseguenze sociali ed economiche, in termini di assenza dal lavoro per coinvolgimento diretto e indiretto, di costi per l'acquisto delle medicine, di visite mediche, ricoveri ospedalieri e deterioramento della qualità di vita dei pazienti [1, 2, 3].

Sebbene molti sforzi siano stati fatti dalle varie organizzazioni mondiali di salute pubblica, per es. dall'OMS, allo scopo di ridurre questo fenomeno mediante l'utilizzo di misure di prevenzione primaria, i risultati di tali iniziative sono stati, ad oggi, piuttosto deludenti [4].

Condizione indispensabile per affrontare questa sfida con la speranza di vincerla è, come in ogni competizione, conoscere a fondo l'avversario. In altri termini, è molto importante conoscere le caratteristiche più salienti della malattia: la sua prevalenza, i principali fattori che la determinano, le età più coinvolte, i motivi alla base del suo recente aumento di incidenza, nonché i modi in cui è possibile prevenirla, curarla ed evitarne le complicanze.

La prima difficoltà che si incontra, dal momento in cui si cerca di definire con accuratezza queste caratteristiche, è determinata dal fatto che buona parte delle ricerche epidemiologiche condotte finora in Europa sulla rinite allergica ha posto l'attenzione più sulle forme stagionali (o "intermittenti", secondo il recente documento ARIA [4]), che su quelle a carattere perenne (o "persistente") [5, 6]. Inoltre, i dati di prevalenza della cosiddetta "febbre da fieno" mostrano, a livello Europeo, ampie variazioni, anche all'interno dello stesso paese, a seconda dei criteri diagnostici utilizzati, dei metodi di indagine impiegati (ad es. il solo uso di questionari da autocompilarsi da parte dei pazienti o l'effettuazione, in aggiunta a questi, di *skin prick test*) e del tipo di popolazione studiata, risultando in linea di massima più elevata nelle indagini condotte su comunità e in quelle che impiegano anche gli *skin prick test*, che negli studi effettuati in medicina generale o mediante i soli questionari [6-9].

Olivieri e altri membri del Gruppo Italiano facente capo all'*European Community Respiratory Health Survey (ECRHS)*, hanno studiato la prevalenza della rinite allergica in alcune aree del nord e centro Italia negli anni 1991-93 [10]. Dai loro dati, recentemente pubblicati, risulta che, in tali aree, la prevalenza della rinite allergica era, in quel periodo, del 15,9%, con una leggera, ma non significativa superiorità negli uomini (16,3%) rispetto alle donne (15,5%). Tale prevalenza mostrava, curiosamente, un andamento nel tempo inverso tra uomini e donne.

Negli uomini, infatti, questa tendeva a ridursi con il trascorrere degli anni, passando dal 22% (picco) a 25-29 anni, al 13% a 40-45 anni. Nelle donne, al contrario, i valori minimi (13%) si osservavano a 20-24 anni e quelli massimi a 40-45 anni. Tale andamento inverso risultava, tra l'altro, essere significativo da un punto di vista statistico ($p = 0,006$). Gli autori non forniscono chiare spiegazioni che giustifichino tale dato, sebbene un *trend* analogo sia riscontrabile in tutti i paesi Europei e anche per altre malattie allergiche, quali ad esempio l'asma [11].

Come da tempo descritto in letteratura, la prevalenza della rinite allergica in Europa è decisamente maggiore nelle aree urbane che in quelle rurali [5, 6, 7]; tale dato è stato confermato da indagini recentemente pubblicate, sia per la Germania che per la l'Italia, dove questa differenza risulta essere statisticamente significativa ($p < 0,001$) [10,12].

Tra i vari paesi Europei, tale prevalenza è più elevata in Spagna (43%), in Gran Bretagna (37%), in Slovacchia (27%), in Austria (25%) e in Lituania (23%), mentre è meno elevata in Russia (10%), in Belgio (5-10%) e in alcuni paesi dell'Est e dell'area mediterranea [1, 12, 13]. All'interno della Germania, la prevalenza è maggiore nella Germania ex-Occidentale (fino al 40% in alcune città) che nella ex-Orientale (9,5% circa in media) [12, 14, 15].

Anche il rapporto tra prevalenza della rinite stagionale rispetto a quella perenne, varia molto a seconda della posizione geografica: in Europa si ha infatti una netta preponderanza delle riniti allergiche stagionali in quasi tutti i paesi, tranne che in Spagna e in Gran Bretagna dove il rapporto è invertito [1].

La sensibilizzazione più frequente in Europa, tra i soggetti con rinite allergica, è quella al *Dermatophagoides*. In Italia invece l'allergene prevalente è il *Phleum pratense* (54,8%), seguito dal *Dermatophagoides* (circa 50%) e dalla *Parietaria judaica* (36,9%). Questo dato, leggermente discordante da quello medio Europeo, può essere attribuito alla minor presenza di polvere nelle case italiane [10]. Tuttavia, in termini generali, gli allergeni della polvere di casa sono quelli più frequentemente responsabili dell'insorgenza di riniti perenni, mentre i pollini di origine erbacea sono più spesso coinvolti nella genesi delle forme stagionali [1].

In relazione all'individuazione delle possibili cause del recente aumento d'incidenza della rinite allergica, la cui prevalenza è praticamente raddoppiata negli ultimi 10 anni, si ritiene che una notevole influenza debba essere attribuita ai fattori intimamente legati al progresso tecnologico e alle modificate abitudini di vita dei cittadini europei. Pur essendo, senza dubbio, l'inquinamento atmosferico il principale imputato, non vanno tuttavia

sottovalutati né l'aumento dell'industrializzazione, né il differente stile di vita occidentale (ad es. l'aumentata propensione al fumo da parte degli adolescenti e/o la maggiore esposizione a quello passivo, così come la tendenza, per motivi di risparmio energetico, a sigillare le porte delle abitazioni e a mantenervi una temperatura costante, così da favorire la crescita, in termini logaritmici, di importanti agenti allergizzanti, quali gli acari della polvere di casa) [1, 16].

Tuttavia questi fattori, da soli, non sono sufficienti a spiegare tale aumento. Una teoria sempre più accreditata che potrebbe ulteriormente aiutarci a coglierne le cause è la "Hygiene Hypothesis". Come già precedentemente affermato, si è notato che la prevalenza della rinite allergica è maggiore nelle città della Germania ex-Occidentale, ad es. a Monaco o Amburgo (città con alta densità di sistemi di depurazione veicolari e degli impianti di riscaldamento), che in quelle della Germania ex-orientale, ad es. Lipsia o Erfurt, ove l'inquinamento atmosferico è decisamente superiore [12, 14, 17]. In aggiunta a ciò, altri autori hanno osservato che la prevalenza delle malattie allergiche è spesso correlata ad un fattore che nulla ha a che vedere con l'inquinamento: il tipo di comunità familiare [18]. Più precisamente, questi autori hanno notato che nelle famiglie con molti figli l'allergia è più rara che non per i figli unici [18]. Perché i figli con molti fratelli sviluppano più raramente l'allergia dei figli unici? In questi studi epidemiologici si è osservato che nelle famiglie numerose gli episodi infettivi sono molto più frequenti che per i figli unici, dal momento che i bambini si passano le malattie infettive l'un l'altro [18]. La spiegazione che è stata fornita da questi autori è la seguente: alcune infezioni diminuiscono probabilmente la frequenza delle malattie allergiche, ovvero la diminuzione degli episodi infettivi favorisce al contrario la loro comparsa [17, 18].

Numerose altre osservazioni supportano la teoria del rapporto inverso tra certi tipi di infezioni e allergia. È stato descritto che nei soggetti sieropositivi alla tubercolina, che hanno cioè sviluppato (magari a livello subclinico) l'infezione tubercolare, l'allergia è molto più rara che nei soggetti sieronegativi [17]. Il Dr. Matricardi, uno dei maggiori esperti di "Hygiene Hypothesis", è stato il primo ad osservare che, nei coscritti italiani, esisteva una netta correlazione inversa tra prevalenza di allergia e riscon-

tro di anticorpi per il virus dell'Epatite A, nonché per *Toxoplasma gondii* e *Helicobacter pylori* [17]. In quest'ultimo studio egli ha dimostrato che questo tipo di infezioni (orofecali) ha un effetto protettivo più evidente rispetto ad altri tipi di infezioni, per es. il morbillo [17, 18, 19]. A conferma di ciò, altri ricercatori hanno di recente messo in evidenza che molte delle infezioni di origine virale contratte durante l'infanzia sono in realtà poco efficaci nell'inibire lo sviluppo di allergia [20].

Infine, per quanto concerne la terapia e la profilassi delle complicanze (prevenzione secondaria), è innegabile che la rinite allergica sia trattata, in Europa, prevalentemente dai medici di medicina generale [13]. I trattamenti sintomatici più utilizzati sono gli antistaminici, per os, nel 90% circa dei casi, e/o i cortisonici per via inalatoria, nel 45% circa dei casi [1,13]. La patologia in questione non risulta, tuttavia, essere sempre presa nella dovuta considerazione. In Italia, ad esempio, solo il 17-23% circa dei pazienti affetti da rinite allergica assumerebbe, a seconda dell'assenza/presenza di sintomi nasali, una terapia antistaminica o cortisonica. L'immunoterapia specifica risulterebbe invece essere effettuata, almeno una volta nella vita, solamente da un quarto circa dei pazienti [10]. Negli altri paesi europei non si riscontrano comunque atteggiamenti molto differenti dai nostri [1].

Occorrerebbe invece tenere presente l'impatto che la rinite allergica esercita sul sonno, sull'apprendimento e sulla qualità della vita in genere, nonché la possibilità che essa possa evolvere verso disturbi anche più gravi, inclusa l'asma. Al riguardo, è stato recentemente dimostrato sia che molti dei pazienti affetti da rinite allergica hanno, ancora prima di divenire asmatici, una aumentata iperreattività bronchiale aspecifica (a dimostrazione di una predisposizione genetica ad andare incontro a tale malattia) [4, 21], sia che l'effettuazione precoce (tra i 6 e i 14 anni) di una immunoterapia iposensibilizzante specifica previene, in un'elevata percentuale (75%) di soggetti rinitici, lo sviluppo di asma [22].

Alla luce di quanto sopra esposto, una maggiore attenzione nei confronti di tale patologia sarebbe auspicabile, sia da parte dei medici di medicina generale che delle autorità preposte alla tutela della salute pubblica, se veramente si desiderasse vincere la sfida di cui si parlava poc'anzi.

Bibliografia

1. Passali D. Indagine epidemiologica sulla rinite allergica nel mondo. *Not Allergol.* 1999; 18: 36-7.
2. Marogna M, Tiri A, Riva G. Clinical practice improvement program for immunotherapy of respiratory allergic diseases. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2001; 14: 93-101.
3. D'Amato G. Asma bronchiale: patologia respiratoria ambientale del terzo millennio. *Aggiornamento Medico* 2002; 26: 77-82.
4. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 109: 33-5.
5. Sibbald B. Epidemiology of allergic rhinitis. In: Burr ML (Ed.) *Epidemiology of clinical allergy: monographs in allergy.* Basel, Karger 1993, 61-79.
6. Sibbald B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax* 1991; 46: 895-901.
7. Broder I, Higgins MW, Mathew KP, Keller JP. Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community. Tecumseh, Michigan. III. Second survey of the community. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 53: 127-38.
8. Crimi P, Minale P, Tazzer C, et al. Asthma and rhinitis in schoolchildren: the impact of allergic sensitization to aero allergens. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001; 11: 103-6.
9. Fleming DM, Crombie DL. Prevalence of asthma and hayfever in England and Wales. *BMJ* 1997; 315: 717-21.
10. Olivieri M, Verlato G, Corsico A, et al. Prevalence and features of allergic rhinitis in Italy. *Allergy* 2002; 57: 600-6.
11. De Marco R, Locatelli F, Sunyer J, et al. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. *Am J Resp. Crit Care Med* 2000; 162: 68-74.
12. Heinrich J, Richter K, Frye C, et al. European Community Respiratory Health Survey in Adults (ECRHS). *Pneumologie* 2002; 56: 297-303.
13. Demoly P, Allaert FA, Lecasble M, PRAGMA. ERASM, a pharmacoepidemiologic survey on management of intermittent allergic rhinitis in every day general medical practice in France. *Allergy* 2002; 57: 546-54.
14. Heinrich J, Hoelscher B, Frye C, et al. Trends in prevalence of atopic diseases and allergic sensitization in children in Eastern Germany. *Eur Respir J* 2002; 19: 1040-6.
15. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8: 161-76.
16. Keil U, Weiland SK, Dume H, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): objectives and methods; results from German ISAAC centres concerning traffic density and wheezing and allergic rhinitis. *Toxicol Lett* 1996; 86: 99-103.
17. Falagiani P. Hygiene hypothesis: utopia o realtà? Intervista alla Prof. Erica Von Mutius. *Not Allergol* 2000; 19: 161-3.
18. Falagiani P. La sensibilizzazione allergica: nemici e alleati. Intervista al Dr. M. Matricardi. *Not Allerg* 2001; 20: 28-31.
19. Matricardi PM, Bonini S. High bacterial turnover rate preventing atopy: a solution to inconsistencies impinging on the hygiene hypothesis? *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1506-9.
20. Melbye M. Early childhood infections do not protect against atopy. *Thorax* 2002; 57: 379-82.
21. Lombardi C, Gargioni S, Venturi S, et al. Controlled study of preseasonal immunotherapy with grass pollen extract in tablets: effect on bronchial hyperreactivity. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001; 11: 41-5.
22. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-Study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251-6.

Come ho avuto occasione di ricordare altre volte, la Allergologia è una specialità trasversale, che, a causa della varietà degli organi che possono essere colpiti dalla malattia allergica, attraversa varie specialità mediche (otorinolaringoiatria, pneumologia, dermatologia, oculistica, medicina del lavoro, ecc.). Naturalmente questa trasversalità è talvolta fonte di conflitti "territoriali" con gli altri Specialisti, che comunque possono essere facilmente superati con una buona organizzazione del sistema sanitario ed un po' di buon senso. Certamente questa trasversalità rende assai alto il fabbisogno di aggiornamento multidisciplinare dell'Allergologo. Un problema otorinolaringoiatrico di cui poco si parla in ambito allergologico è il russamento. Eppure il collegamento tra una sensibilizzazione allergica (soprattutto se causata da allergeni presenti nell'ambiente domestico) e questo disturbo è chiara, e confermata dalla letteratura medica. Ho consultato la banca dati PubMed, accoppiando le parole chiave "russamento" e "allergia" ("snoring" and "allergy"), ed ho trovato ben 41 articoli, nei quali si documenta l'alta frequenza della sensibilizzazione allergica nei pazienti, pediatrici e non, con russamento, e si raccomanda agli Allergologi di intervenire più aggressivamente nel trattare la rinite allergica per prevenire tale disturbo. Il quale ultimo non è da sottovalutare, perché sappiamo bene che spesso è associato e spesso è prodromico ad una patologia ben più seria, la "obstructive sleep apnea" (OAS). Questi i motivi che ci hanno portato ad ospitare con piacere sulla nostra rivista l'articolo sul russamento del Dr. Caruso, appartenente alla autorevole scuola del Prof. Passali.

Dr. Paolo Falagiani

RUSSAMENTO E APNEE OSTRUTTIVE NEL SONNO

GIUSEPPE CARUSO - DESIDERIO PASSALI

Istituto di Discipline Otorinolaringologiche - Università degli Studi di Siena

Il semplice russamento costituisce uno tra i più comuni disturbi del sonno. Rappresenta l'espressione di una alterata meccanica respiratoria e si genera per effetto delle vibrazioni delle strutture molli oro-ipofaringee con parziale riduzione del lume respiratorio. Il livello e il grado di questa ostruzione determinano le caratteristiche acustiche del russamento che può raggiungere livelli sonori anche superiori agli 87 dB, tali da costituire una fastidiosa e a volte intollerabile abitudine notturna per il partner o il vicino di letto. Studi epidemiologici (1) hanno dimostrato che circa il 5% delle donne e il 20% degli uomini russano all'età di 25 anni e la prevalenza aumenta al 40% nelle femmine e al 60% nei maschi a 40 anni. Si tratta quindi di un disturbo molto comune nella popolazione adulta che però è riferito in forma frequente o abituale da circa il 30% dei soggetti intervistati. Il dato sottostimato è da porre probabilmente in relazione alla reticenza che le persone affette da questo problema manifestano nell'ammetterlo. L'incidenza del russamento è in funzione dell'età e risulta aumentare con continuità dai 30 ai 70 anni per poi

decretere. La diminuzione nelle età più avanzate può essere legata alla riduzione dei fattori di rischio associati al russamento, in primo luogo all'obesità. Il sesso più colpito risulta quello maschile (7:3) con una proporzione che risulta età-dipendente. Nella popolazione femminile, il disturbo diventa più comune con la menopausa.

Il russare è stato a lungo considerato principalmente un problema sociale e poca attenzione è stata posta ai suoi possibili effetti clinici. Attualmente l'importanza e il sempre maggiore interesse riservato verso il russamento derivano, oltre che dall'ampiezza del fenomeno, anche dal fatto che esso quasi sempre precede la comparsa delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS: Obstructive Sleep Apnea Syndrome). L'argomento sta ricevendo particolare attenzione anche dalla Società Europea di ORL (EUFOS) il cui Direttivo ha costituito un gruppo di lavoro per questa importante patologia. Uno studio condotto ancora negli anni '70 da Lugaresi e coll.(2) ha confermato che i russatori abituali spesso presentano, già durante la veglia, un incremento delle

resistenze delle vie aeree superiori al passaggio dell'aria e la maggior parte di loro manifesta apnee sporadiche o in serie durante il sonno. Anche in età pediatrica il disturbo è diffuso: i bambini russatori semplici costituiscono il 27% dell'intera popolazione infantile e il 6% di questi va incontro a crisi di apnea notturna.

Il collegamento fisiopatologico tra russamento e apnee ostruttive è alla base della classificazione delle Apnee Ostruttive nel Sonno in 4 stadi (3):

- stadio 0 (preclinico): russamento abituale con o senza sporadiche apnee
- stadio I (iniziale): apnee ricorrenti in certe situazioni (posizione supina o durante il sonno REM);
- stadio II (conclamato): apnee ricorrenti durante tutto il sonno;
- stadio III (complicato): apnee ricorrenti associate a ipoventilazione polmonare anche durante la veglia e caduta della saturazione di ossigeno (SaO_2) durante il sonno REM.

Soggetti con Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS) presentano anche disturbi affettivi e incapacità a mantenere un livello di vigilanza ottimale durante il giorno. Infatti, non potendo ventilare adeguatamente durante gli stati profondi del sonno, sono costretti a ripetuti risvegli per poi riposare solo in stato di sonno leggero. Ciò comporta una sonnolenza diurna che li espone a non pochi rischi durante le comuni attività lavorative (specie se alla guida di autoveicoli). Le apnee ostruttive nel sonno sono anche responsabili di importanti modificazioni emodinamiche che portano ad un aumento della frequenza cardiaca, della pressione polmonare e della pressione arteriosa sistemica con riflessi negativi sulla dinamica cardiovascolare. È stato inoltre dimostrato che una pressione arteriosa notturna relativamente alta favorisce la comparsa di una ipertensione stabile anche durante la veglia (4). Disturbi respiratori durante il sonno possono inoltre aumentare il rischio di ictus, di infarto miocardico, angina, aritmia cardiaca (5, 6). Hudgel (1992) ha identificato 4 possibili cause che contribuirebbero al russamento e alle apnee ostruttive nel sonno:

- la ristrettezza anatomica delle vie aeree superiori;
- l'aumentata cedevolezza o collassabilità delle vie aeree determinata dall'ipotonìa che si realizza durante il sonno;
- l'insorgenza di riflessi che influenzano il calibro delle vie aeree superiori;
- la funzione dei muscoli inspiratori.

Accanto alle cause vanno ricordati i numerosi fattori di rischio che predispongono all'insorgenza del russamento e delle apnee ostruttive nel sonno. Fattori ereditari sono spesso chiamati in causa anche se non sono stati mai documentati: si erediterebbero la predisposizione ad un aumento di lunghezza e spessore dell'ugola e un difettoso controllo riflesso del calibro delle vie aeree. L'obesità è sicuramente un fattore di rischio importante. Agirebbe con due principali meccanismi: a livello addominale con un meccanismo compressivo sulla normale espansività polmonare e a livello faringeo con riduzione delle vie aeree e conseguente aumento delle resistenze respiratorie. È stato ampiamente dimostrato che il calo ponderale nei soggetti affetti da russamento e apnee ostruttive, anche se spesso difficile da ottenere, migliora significativamente il quadro clinico. Anche abuso di fumo e alcool e l'assunzione di farmaci ad attività

ipnotica possono favorire la comparsa della roncopatia.

L'iter diagnostico prevede un'indagine accurata con il paziente e con i suoi familiari sull'epoca di insorgenza dei disturbi respiratori, sulla sonnolenza e sulla difficoltà di concentrazione durante il giorno, sull'entità del russamento e sull'irrequietezza del riposo notturno. La tappa diagnostica più specifica consiste nell'esecuzione dell'esame polisinnografico riservata ai pazienti russatori abituali con apnee notturne severe. Tale metodica prevede la registrazione delle fasi del sonno, l'attività elettrica cerebrale (EEG), lo studio dei movimenti oculari e dell'attività muscolare, l'attività cardiorespiratoria e i livelli ematici di ossigeno e anidride carbonica. L'identificazione delle possibili cause di ostruzione respiratoria, riconducibili alla presenza di uno o più restringimenti a carico delle vie aeree superiori, tra fosse nasali e laringe, pone l'otorinolaringoiatra tra gli specialisti più attivamente coinvolti nella diagnostica e nella terapia di questi disturbi. Un esame obiettivo ORL mirato, completo di video fibro rino-faringo-laringoscopia, con manovra di Müller retroelare e retrolinguale consente di apprezzare la presenza di deviazioni del setto nasale, di valutare eventuali neoformazioni rinofaringee, l'entità di un'ipertrofia tonsillare e uvulo-velare e lo spazio retrolinguale. Sempre in ambito ORL, alla visita si fa seguire una valutazione della funzionalità respiratoria nasale ottenuta con la Rinomanometria Attiva Anteriore e con la Rinometria Acustica. In età pediatrica particolare attenzione dovrà essere posta alla presenza di un'ipertrofia adenoidica e/o tonsillare di gran lunga la causa più frequente di sindrome apnoica nel bambino, responsabile anche di ritardo dello sviluppo psico-fisico. L'esecuzione dei prick tests consentiranno di accertare o meno la presenza di uno stato allergico, altra possibile causa di ostruzione nasale. Lo stato di pervietà del cavo rinofaringeo può essere desunto anche da uno studio cefalometrico condotto su una radiografia laterale del cranio. Le complicanze generali della sindrome delle apnee notturne nel sonno impongono la verifica delle condizioni degli apparati respiratorio e cardiocircolatorio: il controllo clinico va, se necessario, completato dall'esame radiologico del torace e da indagini strumentali di competenza cardiologia (ECG, Ecocardiografia).

In ambito terapeutico, nei casi con sintomatologia lieve, il rispetto di semplici norme igienico-comportamentali quali l'astensione dal fumo, dal consumo di alcolici, la riduzione di farmaci psicolettici, la modificazione della posizione corporea durante il sonno, il controllo del peso corporeo può apportare notevoli benefici. Se questo non è sufficiente nei russatori abituali si può ricorrere, qualora il problema sia legato ad ostruzione nasale anteriore, a dilatatori nasali o a cerotti che aumentano il diametro dell'area valvolare nasale. Recentemente è stato introdotto in commercio un preparato a base di polisaccaridi somministrabile in spray prima di andare a dormire che umidificando le mucose nasali ne riduce la secchezza, migliorando il transito d'aria nelle fosse nasali con riduzione della vibrazione. Se al russamento si associano saltuarie apnee si può porre l'indicazione al trattamento ventilatorio forzato notturno per via transnasale a pressione positiva continua (CPAP). La CPAP nasale consente di prevenire l'ostruzione respiratoria quando viene utilizzata, ma le apnee insorgono nuovamente allorché viene interrotto il trattamento. Inoltre l'elevata incidenza di effetti collaterali quali la cefalea e l'irritazione e la

secchezza delle mucose nasali e oculari riducono la disponibilità del paziente verso questo tipo di terapia. Nei casi in cui le misure conservative siano risultate inefficaci o poco tollerate, una volta identificata in maniera assolutamente precisa, sulla base delle indagini diagnostiche, la sede ritenuta più critica di ostruzione, si può suggerire una chirurgia di correzione. Nella quasi totalità dei soggetti affetti da apnee ostruttive nel sonno si riscontra un restringimento a livello palatale. La palatofaringoplastica (PPP) e l'uvulopalatofaringoplastica (UPPP) prevedono la rimozione chirurgica, eventualmente con impiego di Laser CO₂ o di bisturi a radiofrequenze, dell'ipertrofia e/o eccesso dei tessuti molli orofaringei (tonsille, ugola, pilastri palatini, palato molle). Una insufficienza respiratoria nasale legata a deviazione del setto si riscontra nel 70-90% dei soggetti esaminati e riveste sicuramente un ruolo concausale nel determinismo del fenomeno

russamento/apnea. La chirurgia nasale funzionale (settoplastica e decongestione sottomucosa dei turbinati) è considerata dalla maggior parte degli Autori un utile complemento alla chirurgia orofaringea. Anche la base linguale gioca un ruolo importante in questa patologia: in oltre 1/3 dei pazienti questa sede è responsabile delle apnee ostruttive. Gli interventi di subglossectomia mediana con laser CO₂, di sospensione linguale, di sospensione ioidea superiore, di avanzamento genio-glosso e bimascellare possono risolvere un problema ostruttivo grave a quel livello. Spesso si osservano due diverse sedi patologiche per cui la procedura chirurgica va programmata con più interventi combinati in un'unica seduta operatoria o con la successione di più interventi chirurgici in più tempi. In età pediatrica, infine, l'adenoidectomia e/o la tonsillectomia sono generalmente risolutive della sindrome delle apnee ostruttive nel sonno.

Bibliografia

- 1) Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *NEJM* 1993; 4: 1230-5.
- 2) Lugaresi E, Coccagna G, Farneti P, Mantovani M, Cirignotta F. Snoring. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975; 39: 59-64.
- 3) Lugaresi E, Mondini S, Zucconi M, Montagna P, Cirignotta F. Staging of heavy snorer's disease. A proposal. *Bull Europ Physiopathol Respir* 1983; 19: 590-4.
- 4) Mae Hla K, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J. Sleep apnea and hypertension. A population-based study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 382-8.
- 5) Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G et al. Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep* 1980; 3: 221-4.
- 6) Koskenvuo M, Kaprio J, Telakivi T et al. Snoring as a risk factor for ischemic heart disease and stroke in men. *BMJ* 1987; 294: 16-9.

UN AIUTO PER CHI RUSSA

Oltre 20 milioni di persone in Italia russano. Per una piccola percentuale di esse si tratta di russamento "clinico" o roncopia che per la presenza di apnee ostruttive e per le pericolose conseguenze e complicanze deve essere oggetto del trattamento terapeutico dello specialista ORL e/o pneumologo.

Molto più diffuso è invece il russamento "semplice", dovuto a cause di natura passeggera, spesso sottovalutato e non segnalato al medico per una sorta di ingiustificato pudore o imbarazzo. Ma anche il russamento semplice merita l'attenzione del soggetto e del medico.

Questo disturbo infatti è spesso fonte di problemi perché altera la sequenza del sonno e quindi la qualità della vita (sonnolenza diurna, irritabilità, ridotta concentrazione ecc.) non solo del russatore ma anche dei conviventi.

Solo dopo aver individuato i fattori responsabili delle rumorose vibrazioni originate dai tessuti del distretto rino-oro-faringeo, lo specialista sarà in grado di approntare un adeguato piano terapeutico.

Semplici accorgimenti, regole, stili di comportamento e uso di dispositivi e prodotti specifici consentono spesso di ottenere buoni risultati.

Tra i prodotti v'è da segnalare la recente commercializzazione in Italia di Ronfnyl®.

Ronfnyl® è un nebulizzatore nasale con valvola dosatrice di una soluzione nasale acquosa contenente polisaccaridi naturali.

Questi polisaccaridi, ottenuti da fermentazione di *Xanthomonas campestris*, formano un film idrofilo sulle pareti del naso e della faringe contrastando la secchezza e l'adesione dei tessuti e delle mucose. Per la loro origine naturale essi risultano altamente

biocompatibili e quindi ottimamente tollerati.

Ronfnyl®, commercializzato e venduto in circa 30 paesi d'Europa e del mondo, è indicato nel prevenire e nel ridurre i disturbi del russare.

Il prodotto va nebulizzato nelle narici prima di coricarsi e può essere utilizzato più volte se necessario.

Alcune esperienze cliniche ne testimoniano l'utilità e la sicurezza d'impiego.

Banner (Mulhouse-Francia), in uno studio aperto condotto per tre mesi su 17 russatori, ha riscontrato una totale o parziale scomparsa del russamento nel 35% ed una riduzione del sintomo nel 53% dei casi trattati. Tali risultati sono stati confermati dai partners che hanno inoltre segnalato miglioramenti sulla qualità del sonno, sulla sonnolenza diurna e sulle relazioni familiari. Un altro studio in aperto di Bonneau (Colmar-Francia) su 48 russatori valutati dopo tre mesi di trattamento con Ronfnyl, evidenzia la scomparsa del russamento nel 19%, un miglioramento del sintomo nel 64% dei soggetti ed un'ottima tollerabilità del prodotto. Anche in questa esperienza sono stati riscontrati miglioramenti sulla qualità della vita (sonno, rapporti familiari, sonnolenza diurna).

Un recente studio clinico in doppio cieco Ronfnyl® vs placebo condotto da Pacz (Budapest) su 60 russatori semplici per tre mesi ha ulteriormente ribadito i positivi risultati delle esperienze precedenti.

Infatti nel 73% dei casi (22 soggetti su 30) i partners hanno riscontrato una riduzione significativa del russamento. Nel 40% di questi si è ottenuta addirittura la scomparsa del sintomo.

E' stata inoltre confermata l'ottima tollerabilità locale del prodotto e l'assenza di effetti collaterali sistemici.

SIMPOSIO LOFARMA 2002

**VACCINAZIONE ANTI ALLERGICA
CON MONOIDE**

Simposio LAIS

Budapest, 15 febbraio 2002

NUOVE IDEE DALLA VACCINAZIONE ANTIALLERGICA

PAOLO FALAGIANI

Direttore Scientifico - Lofarma S.p.A. - Milano

Oggi è ben noto che la base immunologica della sensibilizzazione allergica consiste nella polarizzazione dei linfociti T helper verso il sottotipo Th2, e nella incapacità di sviluppare anergia/tolleranza immunologica verso le proteine allergeniche ambientali.

Fin dall'inizio del secolo scorso la immunoterapia iniettiva si è imposta come la terapia eziologica delle malattie allergiche, la cui efficacia è stata dimostrata da numerosi studi clinici controllati, come confermato recentemente dalla metanalisi di Abramson (1), e ratificata dal *Position Paper* della WHO (2). Negli ultimi anni, inizialmente con l'intento di migliorare la *safety*, sono state sperimentate e sottoposte a studi controllati nuove vie di somministrazione: bronchiale, nasale, orale e sublinguale (3). L'immunoterapia nasale e quella sublinguale sono risultate clinicamente efficaci ed altamente sicure, mentre l'immunoterapia bronchiale è stata praticamente abbandonata per la scarsa maneggevolezza e quella orale per la scarsa efficacia. Il successo di queste nuove tecniche di somministrazione ha spinto molti ricercatori a investigare il loro meccanismo d'azione. Studi di cinetica con allergeni radiomarcanti (¹²⁵Iodio) hanno dimostrato che la somministrazione mucosale degli allergeni, sia a livello nasale che buccale (sublinguale) è caratterizzata da due distinte fasi: i) una permanenza locale a livello della mucosa oggetto della somministrazione, che perdura per diverse ore; ii) la comparsa nel plasma dopo circa 30' con picco a 2 ore (4).

Alcuni anni fa è stata sviluppata una nuova procedura per ottenere allergoidi di piccole dimensioni molecolari, quindi idonei alla somministrazione mucosale, consistente nella carbamilazione a pH alcalino, che porta alla modifica chimica di gruppi aminici, prevalentemente residui lisinici. Gli allergoidi ottenuti con questa procedura hanno mostrato di avere una ridotta capacità di reagire con le IgE (bassa allergenicità) mantenendo la capacità di indurre anticorpi IgG (antigenicità), e caratteristiche dimensioni molecolari equivalenti agli allergeni naturali, da cui la definizione di allergoidi monomerici o "monoidi" (5).

Ulteriori studi di cinetica, condotti con tecnica analoga a quella utilizzata per i primi esperimenti (4), ma questa volta con allergoide monomerico e allergene nativo a confronto, hanno dimostrato un migliore assorbimento ed un sensibilmente più elevato picco ematico dell'allergoide monomerico rispetto all'allergene nativo (6). Questa maggiore biodisponibilità è probabilmente dovuta alla maggiore resistenza agli enzimi proteolitici nell'ambiente gastrico-intestinale.

Studi in doppio cieco contro placebo hanno dimostrato che sia la ITS nasale che quella sublinguale con allergoide monomerico

sono in grado di modificare significativamente la risposta dei test di provocazione specifici (nasale e congiuntivale rispettivamente) diminuendo il reclutamento in situ delle cellule infiammatorie (eosinofili, neutrofilo, linfociti) e l'espressione delle molecole di adesione, causa della permanenza di dette cellule a livello dell'organo sottoposto allo stimolo allergenico (7, 8). L'efficacia clinica di queste tecniche di immunoterapia è risultata, dai punteggi dei sintomi e delle medicazioni, già significativa dopo un anno di terapia, ancora più pronunciata dopo il secondo anno, come osservato in uno studio con allergoide monomerico sublinguale (8).

Un secondo, importante meccanismo d'azione di queste tecniche di ITS è la diminuzione della reattività d'organo al *challenge* con l'allergene causale, dimostrata dall'aumento della soglia provocativa al test di provocazione nasale (7).

È importante tenere ben presente che le modificazioni immunologiche indotte dalla ITS con somministrazione mucosale degli allergeni, nasale o sublinguale, non sono limitate al sito di somministrazione, bensì sono anche sistemiche. Infatti è stato dimostrato che dopo un anno di ITS nasale con pollini di graminacee, pur non osservandosi alcun aumento degli anticorpi IgG allergene-specifici, vi era una significativa ($p < 0,025$) diminuzione della risposta proliferativa dei linfociti T di sangue periferico all'allergene specifico rispetto ad un gruppo di pazienti di controllo non trattati, diminuzione che risultava del tutto sovrapponibile a quella di un terzo gruppo di controllo trattato con ITS sottocutanea (9). Questo fenomeno viene attribuito ad un meccanismo di tolleranza, anergia o delezione clonale indotte dalle ITS. A questa modificazione immunologica si affiancava naturalmente anche un netto miglioramento dei sintomi e del ricorso ai farmaci dei gruppi trattati con ITS. È interessante notare che tale diminuzione di risposta proliferativa era sovrapponibile nei due gruppi trattati con ITS, nonostante che il gruppo trattato per via nasale avesse ricevuto un dosaggio complessivo di allergene 10-50 volte inferiore al gruppo trattato per via sottocutanea, circostanza che ci suggerisce una migliore biodisponibilità degli allergeni somministrati per via mucosale. Anche la ITS sublinguale si è dimostrata capace di indurre modificazioni immunologiche sistemiche. Infatti dopo un anno di ITS con pollini di graminacee, al dosaggio relativamente basso di 0,625 µg di allergene nella dose massima di mantenimento, si è osservata una significativa ($p < 0,001$) diminuzione della risposta proliferativa dei linfociti T di sangue periferico all'allergene specifico (10).

Studi recenti hanno inoltre dimostrato che le ITS con somministrazione mucosale, nasale e sublinguale, sono in grado

di diminuire anche la iperreattività bronchiale, valutata con il test alla metacolina. In uno studio comparativo tra ITS nasale con pollini, di graminacee e di parietaria, e trattamento farmacologico da solo, si è osservato che il gruppo che aveva ricevuto per 3 anni la ITS nasale presentava un sostanziale miglioramento dei sintomi e della assunzione di farmaci ed una significativa diminuzione della iperreattività bronchiale alla metacolina, che invece era immutata nel gruppo di controllo (11). Anche la ITS sublinguale si è dimostrata capace di migliorare il quadro clinico, sia dell'asma che della rinite, e la iperreattività bronchiale alla metacolina dopo 3 anni di trattamento, rispetto ad un gruppo di pazienti di controllo trattati solo con farmaci sintomatici (12). Il meccanismo con cui la ITS riesce a diminuire la iperreattività bronchiale risiede certamente nella diminuzione della infiammazione allergene-indotta, come dimostrato dagli studi sopracitati (7, 8). In conclusione, la ITS non-iniettiva con somministrazione mucosale, sublinguale e nasale, ha oggi tutti gli elementi medici e scientifici per venire considerata una valida opzione terapeutica.

Più in particolare, l'allergoide monomero, frutto della ricerca italiana, rappresenta una interessante innovazione tecnologica finalizzata ad ottimizzare la *safety* della ITS sublinguale. Pertanto la scelta tra ITS non-iniettiva e sottocutanea si sposta su fattori relativi ai pazienti ed alla operatività dei centri allergologici. Infatti le ITS non-iniettive vengono solitamente autosomministrate, il che richiede un certo livello di collaborazione da parte del paziente, in assenza del quale sarà consigliabile ricorrere alla ITS sottocutanea. Peraltro sempre più numerosi sono i centri allergologici che spostano le loro prescrizioni verso la ITS non-iniettiva, che alleggerisce la pressione sulle loro strutture sanitarie da parte dei pazienti in terapia. È necessario infine mettere a punto una politica gestionale del malato sottoposto a ITS non-iniettiva che eviti la perdita di contatto tra malato e struttura sanitaria, ovvero specialista allergologo. In assenza delle settimanali visite per le iniezioni, è opportuno istituire un programma di visite di controllo al fine di verificare sia le sue condizioni cliniche che la corretta assunzione del farmaco (aderenza al trattamento, ovvero *compliance*).

Bibliografia

1. Abramson M, Puy R, Weiner J. Immunotherapy in asthma: an updated systematic review. *Allergy* 1999; 54(10): 1022-41.
2. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO position paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998;53(44):1-42.
3. Malling H-J, Abreu-Nogueira J, Alvarez-Cuesta E, Björkstén B, Bousquet J, Canonica GW, Passalacqua G, Saxonis-Papageorgiu P, Valovirta E. Position Paper. Local immunotherapy. *Allergy* 1998;53: 933-44.
4. Bagnasco M, Mariani G, Passalacqua G et al. Absorption and distribution kinetics of the major Parietaria judaica allergen (Par j 1) administered by nonjectable routes in healthy human beings. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:121-9.
5. Mistrello G, Brenna O, Roncarolo et al. Monomeric chemically modified allergens: immunologic and physicochemical characteristics. *Allergy* 1996;51: 8-15.
6. Bagnasco M, Passalacqua G, Villa G et al. Pharmacokinetics of an allergen and a monomeric allergoid for oromucosal immunotherapy in allergic volunteers. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 54-60.
7. Passalacqua G, Albano M, Ruffoni S et al. Nasal immunotherapy to Parietaria: evidence of reduction of allergic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 461-6.
8. Passalacqua G, Albano M, Fregonese L et al. Randomized controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis. *Lancet* 1998; 351:629-32.
9. Giannarini L, Maggi E. Decrease of allergen-specific T-cell response induced by local nasal immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1998;28: 404-12.
10. Fanta C, Bohle H, Hirt W, Siemann U, Horak F, Kraft D, Ebner H, Ebner C. Systemic immunological changes induced by administration of grass pollen allergens via the oral mucosa during sublingual immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 1999;120(3):218-24.
11. Olivieri M, Mohaddes Zadeh MR, Talamini G, Lampronti G, Lo Cascio V. Local nasal immunotherapy and bronchial hyperreactivity in seasonal allergic rhinitis: An observational pilot study. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2000;10: 300-4.
12. Lombardi C, Gargioni S, Venturi S et al. Controlled study of preseasonal immunotherapy with grass pollen extract in tablets: Effect on bronchial hyperreactivity. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001; 11:41-5.

DALLA TERAPIA ALLA PREVENZIONE

SERGIO DEL GIACCO

*Direttore del Dipartimento Internistico 2 del Policlinico di Cagliari
Professore di Medicina Interna dell'Università di Cagliari*

L'infiammazione IgE-mediata indotta da allergeni dovrebbe essere considerata come malattia multiorganica e l'immunoterapia specifica dovrebbe venire diretta verso l'allergene, piuttosto che verso la malattia di per sé stessa. La rinite allergica costituisce un problema di salute globale: è una malattia con una diffusione a livello internazionale che interessa almeno il 10-25% della popolazione e la sua incidenza è in fase crescente.

Molti pazienti rinitici hanno una infiammazione minima persistente durante l'esposizione agli allergeni nelle basse vie respiratorie: questa infiammazione è spesso mal diagnosticata e, di conseguenza, trattata in modo inadeguato.

L'immunoterapia specifica (ITS) può, impiegata come unico trattamento, migliorare l'infiammazione indipendentemente dall'organo shock. I vantaggi nell'adottare l'immunoterapia in fase iniziale della evoluzione della malattia, quando la gravità della stessa è ridotta, e quando la possibilità di prevenire l'asma è elevata dovrebbero venire considerati in prima istanza (1).

L'immunoterapia specifica viene utilizzata per migliorare i sintomi delle malattie allergiche e può esercitare un effetto preventivo. Di conseguenza dovrebbe venire iniziata non appena sia stata formulata la diagnosi di allergia. Infatti uno studio prospettico eseguito in una popolazione di 22 asmatici (età sotto i sei anni) monosensibilizzati agli acari di casa, paragonati con altri 22 soggetti di età equivalente impiegati come controlli, suggerisce che la immunoterapia specifica può alterare il corso naturale dell'allergia nel prevenire lo sviluppo di nuove sensibilizzazioni. Inoltre gli studi iniziali di Johnstone e Dutton con diversi allergeni hanno dimostrato che bambini sottoposti a immunoterapia specifica sviluppavano forme asmatiche nel 28% dei casi, in paragone ai bambini trattati con placebo, che avevano l'asma nel 78%. Nello studio PAT dopo due anni di immunoterapia, un numero ancor più elevato di bambini del gruppo di controllo ha manifestato sintomi asmatici in paragone al gruppo trattato attivamente.

L'efficacia della immunoterapia specifica sottocutanea è stata documentata in parecchi studi con indagini in doppio cieco controllate con placebo pubblicati sulla rinite allergica da betulla, graminacee, ambrosia, parietaria, acari, gatto, muffe ed altre specie di pollini.

Dopo tutte queste considerazioni positive ci si può domandare quale potrebbe essere l'utilità di mettere a punto un nuovo vaccino antiallergico.

Le risposte possono essere molteplici: prima di tutto per soddisfare le esigenze del paziente come, ad esempio, avere a disposizione un vaccino che non comporti pericolo di shock, ottenere

una migliore compliance, una migliore qualità di vita, un impiego facilitato dell'immunoterapia ed un più favorevole rapporto costo-beneficio.

In secondo luogo per soddisfare le esigenze del medico, cioè raggiungere una migliore efficacia e sicurezza e profilassi antiallergica.

L'idea che ha guidato l'indagine è stata quella di mettere a punto un vaccino oromucosale impiegando un Allergoide Monomero, un estratto allergenico, e sottoposto a carbamilazione, una particolare modificazione chimica, dove alcune parti dei componenti proteici sono sostituite, senza nessun cambiamento nelle dimensioni molecolari, cioè ottenendo un prodotto monomero.

Questa modificazione fisico-chimica risulta in un vaccino anti-allergico, caratterizzato dalla riduzione dell'allergenicità, dall'attività immunogena, dalle dimensioni molecolari, dall'irreversibilità delle modificazioni chimiche e assenza di tossicità.

Nel lavoro di Bagnasco e coll. (2) gli Autori hanno dimostrato che il Monoide interessa i tessuti mucosali, dato che persiste nella mucosa orale per un periodo di tempo assai lungo; viene poi assorbito sistemicamente nel tratto gastrointestinale e resiste all'azione degli enzimi gastrointestinali.

Nell'editoriale di Brown e Frew (3) essi spiegano come il Monoide possa evocare una risposta immunitaria: il Monoide resiste all'azione degli enzimi, l'attività immunologica è preservata, viene prevenuta qualsiasi perdita di antigenicità ed è garantito un assorbimento migliore. Quali sono il meccanismo immunitario e le particolarità dell'assorbimento mucosale?

Le mucose dei sistemi respiratorio e gastrointestinale sono la sede di una attività immunologica intensa organizzata in parecchi distretti. Nei soggetti atopici l'allergene induce la malattia allergica attivando i linfociti Th2 e mediante la continua produzione di IgE specifiche.

La via mucosale sembra essere la via più naturale per stimolare e modificare una situazione immunologica che inizia a livello delle mucose attraverso le quali gli antigeni raggiungono il sistema circolatorio.

Indagini cliniche hanno permesso di dimostrare che la somministrazione oromucosale induce una diminuzione della proliferazione allergene-specifica nei linfociti del sangue periferico, confermando così che possono essere conseguiti effetti sistemici immunologici anche per via oromucosale, probabilmente attraverso uno switch verso una risposta Th1.

L'efficacia della immunoterapia *sublingual-swallow* è stata documentata in parecchi studi in doppio cieco eseguiti in pazienti

con rinite allergica verso la betulla, le graminacee, l'ambrosia, gli acari, la parietaria. L'efficacia del Monoide è stata ulteriormente dimostrata con dati soggettivi, come la riduzione dell'asma, rinite e oculo-rinite, la diminuzione del consumo dei farmaci e dati oggettivi come un aumento della dose di provocazione nel challenge nasale specifico con metacolina e la diminuzione dell'infiammazione indotta dall'allergene oppure della infiammazione minima persistente.

Il Monoide è ben tollerato perchè sono stati riscontrati rari effetti collaterali e non è stato riportato nessun effetto grave e può essere usato anche nella Sindrome Orale Allergica. Il

vaccino ideale, il Monoide, è disponibile in due forme farmaceutiche: *compresse* e *gocce* per allargare la prescrizione ai bambini, per venire incontro alle esigenze dei pazienti e per permettere di realizzare particolari miscele.

Compresse o gocce possono venire assunte a giorni alterni, mentre il trattamento deve essere continuato a dosi sempre più elevate fino a raggiungere la dose più elevata tollerata da ogni singolo paziente. E' dunque possibile mettere a punto un adattamento della posologia; la sicurezza e la efficacia di questo tipo di vaccinazione antiallergica effettuata in sedici giorni dimostrano la estrema flessibilità posologica del Monoide(4).

Bibliografia

1 - Allergici rhinitis and its impact on asthma. ARIA Workshop Report. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: S147-334.

2 - Bagnasco M, Passalacqua G, Villa G, Augeri C, Flamigni G, Borini E, Falagiani P, Mistrello G, Canonica GW, Mariani G - Pharmacokinetics of an allergen and a monomeric allergoid for oromucosal SIT in allergic volunteers. *Clin Exp Allergy* 2001;

31: 54-60.

3 - Brown JL, Frew AJ - The efficacy of oromucosal immunotherapy in respiratory allergy. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 8-10.

4 - D'Agostino et al. - XXIII SIAIC, 2001.

IMMUNOTERAPIA E RAPPORTO COSTO-EFFICACIA

EDIT MOHÁCSI

St. John Hospital Allergy Ambulance Budapest - Ungheria

Sono note diverse terapie per il trattamento delle malattie allergiche: la via più semplice sarebbe quella di evitare gli allergeni relativi però questa soluzione diviene impossibile nella maggior parte dei casi. In questi ultimi anni l'immunoterapia (ITS) ha assunto un ruolo di primo piano per proteggere il sistema immunitario dall'esposizione agli allergeni. Nel WHO Position Paper, la ITS è accettata come vaccino nella terapia delle malattie allergiche; essa fornisce la terapia per una sintomatologia multiorganica. La ITS previene la risposta immunitaria tardiva che si presenta a livello cutaneo, nel naso con la riduzione della migrazione delle T cellule e della attività degli eosinofili. Vi è uno switch tra i Th 1 e i Th2 nelle reazioni allergiche caratterizzato dall'aumento della espressione dell'mRNA dell'Interferon nella risposta T cellulare; ciò potrebbe inibire la sintesi delle IgE indotta dalla IL-4 locale e/o sostenere la produzione di anticorpi IgG bloccanti. L'impatto positivo della ITS è stato dimostrato da vari studi in doppio cieco contro placebo. La elevata incidenza delle malattie allergiche è ben dimostrata dall'affluenza nel nostro reparto di pazienti esterni; ne sono stati segnalati 9964 nel 1995, 13530 nel 1997, e 10780 nel 2001.

In base alla nostra esperienza personale noi possiamo presentare buoni risultati ottenuti con la ITS. Abbiamo trattato 130 pazienti e analizzando i dati abbiamo osservato una guarigione completa nel 34% (44 pazienti), più del 50% di riduzione della sintomatologia e il 50% di riduzione dei farmaci nel 60% di 78 pazienti. In un'altra indagine, incentrata sulla ITS con una

breve induzione noi abbiamo evidenziato un miglioramento significativo nel caso di 16 pazienti dopo il primo anno.

L'asma e la rinite allergica presentano la più elevata incidenza nella popolazione allergica in cui è importante valutare i costi del trattamento in queste condizioni.

In uno studio realizzato, relativo al rapporto costo-beneficio, noi abbiamo preso in considerazione i costi diretti e indiretti. Per *costi diretti* intendiamo i costi relativi al trattamento medico. I *costi indiretti* coinvolgono il costo delle conseguenze associate alla malattia e cioè permessi di assenza per malattia o morti premature.

Noi abbiamo eseguito un esame per determinare i costi del consumo dei farmaci nella ITS. Noi abbiamo introdotto 99 pazienti in questa analisi e abbiamo osservato riduzioni significative nei costi. I costi si riducevano del 21% nel primo anno e dell'8% nel secondo anno fino al 14% nel terzo anno, al 13% dopo il quarto anno; la riduzione raggiungeva l'85% nel quinto anno in paragone agli anni prima della ITS. Dato che noi abbiamo valutato soltanto i costi relativi al consumo dei farmaci sarebbe necessario eseguire uno studio più dettagliato sul rapporto trattamento-beneficio. Noi abbiamo presentato i risultati di uno studio analogo che mostrava i costi diretti ed indiretti in Germania. Essi hanno trovato una notevole riduzione dei costi nei dieci anni di osservazione. Di conseguenza noi possiamo concludere per un ruolo molto importante della ITS per ridurre la sintomatologia allergica e la riduzione dei costi come pure il miglioramento della qualità di vita del paziente.

IMPIEGO DELL'IMMUNOTERAPIA NELL'INFANZIA

LAJOS KOSA

Pediatric Institute Svábhegy, Department of Allergy and Clinical Immunology, Budapest - Ungheria

La immunoterapia specifica costituisce attualmente l'unico trattamento eziologico per le malattie allergiche: l'impiego di nuove vie di somministrazione dell'allergene richiede il confronto dei risultati ottenuti con differenti metodi.

I pericoli dell'immunoterapia costituiscono uno dei più attuali argomenti, però bisogna sottolineare che, in generale, non sono attribuibili all'immunoterapia di per sé, ma piuttosto ad un impiego inadeguato della terapia. Di conseguenza, non è tanto la immunoterapia il soggetto in questione ma, piuttosto, la discrepanza tra la gravità degli incidenti e la non gravità della malattia per cui questa tecnica dovrebbe venire impiegata. Dovrebbero quindi venire adottate certe regole che possano togliere all'immunoterapia quella aureola di empirismo di cui spesso è stata accusata. Le restrizioni apparenti che ne derivano portano quindi ad una ottimizzazione delle decisioni terapeutiche. L'immunoterapia dovrebbe continuare ad evolversi in parallelo con il progresso immunologico. E' augurabile quindi poter conseguire una migliore tolleranza e accettabilità grazie all'impiego di nuove vie di applicazione (orale, sublinguale) e dei nuovi estratti allergenici (liposomi, frammenti peptidici) con le stesse proprietà immunologiche, però con meno reazioni collaterali. La immunoterapia specifica è l'unico trattamento eziologico che può venire suggerito per i pazienti allergici. Vi sono parecchie indicazioni però non sono applicabili in tutti i pazienti allergici: infatti non è il caso di applicare una desensibilizzazione specifica per ogni test positivo, ma le indicazioni devono venire ben studiate. Non vi è desensibilizzazione senza una anamnesi completa di allergia che elimini tutti gli altri fattori che possano interferire nella patologia, ad esempio cause infettive.

Si deve tener conto della indicazione soltanto se è impossibile l'allontanamento dell'allergene o se è insufficiente l'impiego di tutte le misure terapeutiche oppure se sono presenti patologie croniche che necessitano di un trattamento di base oppure se si assiste ad un peggioramento progressivo.

Questo trattamento che è specificamente indicato per i pazienti monosensibilizzati è possibile per pazienti che sono sensibilizzati a due allergeni ad esempio acari e pollini. L'età non è una controindicazione. Il trattamento può essere eseguito in tutti i casi previsti dalla patologia anche in bambini in tenera età. Sembra che l'impiego di questo tipo di trattamento sia collegato soprattutto alla buona accettabilità da parte del paziente che dovrebbe essere esaurientemente informato del decorso del

trattamento, di eventuali difficoltà e del risultato attendibile. Per ottenere il risultato migliore sembra essenziale, prima dell'inizio della immunoterapia, ristabilizzare la respirazione del paziente asmatico e la sintomatologia nasale del paziente rinitico.

Di conseguenza è essenziale iniziare con un trattamento di base con farmaci e quando è stato conseguita una condizione di stabilizzazione si può allora effettuare la desensibilizzazione. Le vie di somministrazione proposte attualmente presentano tutte vantaggi e svantaggi. La via sottocutanea è certamente la più vecchia e la meglio conosciuta, però deve venire adattata ad ogni paziente. Il principale inconveniente di questa via è senza dubbio l'impatto psicologico delle iniezioni specialmente nei bambini. Questa via è ben sperimentata specialmente per l'immunoterapia verso il veleno di imenotteri.

La via sublinguale ha il vantaggio di evitare le iniezioni. Ulteriori indagini in corso potranno chiarire sempre più i vantaggi del suo impiego in immunoterapia.

Qualsiasi via di somministrazione venga scelta l'immunoterapia specifica è molto migliorata grazie alla disponibilità di estratti allergenici purificati che rendono quindi questi metodi di trattamento molto più attendibili.

L'immunoterapia può quindi venire suggerita per: acari (*D. pteronyssinus*, *D. farinae*) per i pollini di graminacee, betulla e a volte con platano e ambrosia, meno frequentemente per il gatto, l'*Alternaria* e il *Cladosporium* o per i veleni di imenotteri. Di solito la durata della desensibilizzazione è di tre anni, adattando per ogni allergene e ogni paziente il periodo di riposo tra le iniezioni: sospensione del trattamento in estate per gli acari, dopo la stagione pollinica per i pollini. Dopo i tre anni è stata suggerita la via sublinguale per i bambini sensibilizzati ad acari e graminacee. I risultati sembrano interessanti con una *routine* che è facilmente seguita dalle madri e con un rapido miglioramento nei primi mesi trattamento. A volte si rende necessario il passaggio alla via iniettiva dopo trattamento con dosi orali. Non sono mai stati osservati incidenti con terapia ad eccezione occasionalmente di prurito labiale o faringeo che è stato ridotto diminuendo la dose per un mese.

La desensibilizzazione per via sublinguale permette di usare l'immunoterapia nei bambini senza le restrizioni che possono derivare dalla via iniettiva nei bambini in tenera età.

La messa a punto di indagini di immunoterapia comparativa e farmaci è senz'altro più augurabile che non le indagini sulla immunoterapia verso placebo.

IMMUNOTERAPIA NELLE MALATTIE DERMATOALLERGICHE E NELLA ALLERGIA ALIMENTARE

NOÉMI BAKOS

County Hospital Szolnok - Ungheria

L'allergia può interessare soprattutto un organo oppure può presentare manifestazioni multiorganiche: la specificità di organo dipende dalla via di sensibilizzazione e dalla eredità genetica. La specificità d'organo è determinata dalle cellule T di memoria che hanno *homing receptors organo-specifici* (ad esempio antigene associato ai linfociti cutanei) per cui essi sono in grado di infiltrare un organo.

Un ruolo di "primer" è sostenuto dagli aeroallergeni nella dermatite atopica e dal contatto con i pollini nell'orticaria; invece il loro ruolo nella sindrome allergica orale e gastrointestinale è secondario. L'effetto della immunoterapia con gli allergeni "primer" è dubbio. L'immunoterapia può causare allergia alimentare nei pazienti allergici agli acari. Questo fenomeno deriva dalla cross-reattività tra gli acari e i

prodotti ittici mediata dalla tropomiosina. La tropomiosina può costituire un nuovo antigene durante la immunoterapia verso il quale i pazienti, trattati per questa via, possono sensibilizzarsi. Invece l'immunoterapia con allergeni contenenti la profilina impiegata nei pazienti sensibilizzati alla profilina ha avuto come conseguenza una diminuzione della allergia alimentare.

L'efficacia della immunoterapia nella allergia alimentare cross-reattiva dipende dal contenuto in allergeni. Un antigene cross-reattivo deve essere in grado di agire in quantitativi sufficienti: tuttavia il rischio dell'immunoterapia è la induzione della cross-reattività.

Il problema potrebbe venire risolto impiegando antigeni noti responsabili della sensibilizzazione individuale.

Simposio satellite
IL MONOIDE: DALLA TEORIA ALLA CLINICA

DAM5 - 2002
Corso residenziale di aggiornamento teorico pratico di allergologia clinica

Milano, 20 novembre 2002

Ancora un altro simposio sui vaccini antiallergici? Ma non è stato già detto tutto?

Il vaccino antiallergico è sicuro, efficace, ben tollerato, lo si può somministrare per via iniettiva, nasale, orale (compresse o gocce)... Ci sono studi clinici che solo vent'anni fa non erano ipotizzabili, ci sono Position Papers, Position Statements, Consensus Reports, International Guidelines... Sono stati organizzati Congressi mondiali, internazionali, nazionali, regionali, distrettuali, cittadini... o ancora, Main Symposia, Company Sponsored Symposia, Satellite Symposia, Workshops, Meet the Professor, Luncheon Sessions, Breakfast Sessions... Insomma, qualunque momento è stato utile, al di là del piacere di incontrarsi, per confrontarsi sulle varie esperienze coi vaccini antiallergici.

Eppure.... eppure, ancora oggi, appare chiaro come alcune importanti acquisizioni scientifiche sulla vaccinazione antiallergica non abbiano "graffiato" quella sottile ma dura scorza di scetticismo che riveste la Medicina Generale nei confronti dell'Allergologia. Ecco allora rivelato lo scopo del Simposio Satellite "Il Monoide: dalla Teoria alla Clinica", che si terrà a Milano il prossimo 20 novembre, in occasione della quinta edizione del Corso residenziale di aggiornamento teorico pratico di allergologia clinica del Dipartimento delle Allergopatie di Milano (DAM): fare luce su un vaccino che, seppure in commercio da ben 10 anni, non è stato ancora percepito nella sua "rivoluzionarietà", quella, cioè, di essere l'unico allergoide sublinguale. Una rivoluzione, si badi bene, certamente tecnologica, ma dai concreti risvolti clinici; dunque, dalla Teoria alla Clinica.

Il progresso scientifico ha dato origine a vaccini antiallergici di concezione completamente nuova:

- la modifica chimica dell'allergene in allergoide,
- la conservazione delle dimensioni molecolari dell'allergene nativo,
- la formulazione in compresse o in gocce.

L'allergoide monomero, il Monoide, è l'unico vaccino antiallergico che riunisce tutte queste proprietà. Esso è preparato facendo reagire l'allergene con cianato di potassio a pH alcalino per ottenere la carbamilazione selettiva degli ϵ -aminogruppi dei residui di lisina. Si ottiene così l'allergoide monomero carbamylato (Lais®). Questa, la Teoria.

Questa nuova concezione quali significati assume, invece, nella Clinica?

Nella preparazione degli allergoidi, la conservazione delle dimensioni molecolari dell'allergene nativo rende particolarmente adatto l'allergoide monomero al passaggio della barriera mucosale, diversamente da quanto accadrebbe agli allergoidi polimerici, ottenuti mediante trattamento con formaldeide o glutaraldeide, se fossero impiegati per via sublinguale.

L'allergoide monomero, inoltre, mantiene intatta la sua antigenicità, offrendo una maggior resistenza alla degradazione enzimatica gastrointestinale: in poche parole, il Monoide evoca una sicura risposta anticorpo-specifica contro l'allergene nativo. L'allergene non modificato, invece, somministrato per via sublinguale, viene distrutto nello stomaco dagli acidi e dalla pepsina e viene successivamente degradato a livello intestinale dagli enzimi, riducendo ulteriormente la sua antigenicità.

Non ultimo, che significato hanno le compresse o le gocce? A parte l'ottima accettazione, la buona aderenza a questo tipo di vaccino e una migliore qualità di vita del paziente, anche lo Specialista guadagna in immagine professionale gestendo un positivo rapporto medico-paziente a vantaggio dei propri assistiti.

Il Simposio Satellite sarà presieduto e moderato dal Professore Ortolani (Direttore del Dipartimento di Area Medica, Coordinatore del Dipartimento della Provincia di Milano per la Prevenzione, Diagnosi e Cura delle Malattie Allergiche, Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano) e dal Dottore Falagiani (Direttore Scientifico Lofarma S.p.A., Milano). La cinetica sublinguale del Monoide verrà illustrata dal Professore Bagnasco (Professore Associato in Immunologia Clinica e Allergologia, D.I.M.I., Università di Genova). Il Professore Onorato (Dirigente Medico di I° Livello Unità Operativa di Pediatria, Azienda Ospedaliera Luigi Sacco, Milano) riporterà le esperienze sue e della sua équipe per quanto riguarda l'efficacia terapeutica e preventiva del vaccino antiallergico, mentre il Dottore Lombardi (Dirigente I° Livello Servizio di Allergologia e Immunologia Unità Operativa di Medicina Generale, Ospedale Sant'Orsola Fatebenefratelli, Brescia) sottolineerà le caratteristiche di compliance e safety, in particolare del Monoide. Con l'obiettivo di quanto sopra descritto e con l'indispensabile contributo dei relatori e dei moderatori, si cercherà di fare luce proprio sulle caratteristiche esclusive del Monoide, l'unico allergoide sublinguale.

Starbena

Conoscete il vostro latte?
Il latte Starbena è il latte
più sano e nutriente
che potete bere.



Starbena è il latte più sano e nutriente che potete bere.

Starbena
Latte di vacca
UHT sterilizzato
a 135°C

CONGRESSI CONVEGNI E COMUNICAZIONI VARIE

CALENDARIO DEI CONGRESSI

REGULATORY CONTROL AND
STANDARDIZATION OF
ALLERGENIC EXTRACTS

2 - 5 ottobre 2002

Lübeck

Germania

Segreteria: Bettina Brand - Maike Kohlmorgen, Research Center Borstel, Parkallee 22, D23845 Borstel, Germany. Tel. 0049 4537 188439-188475. Fax 0049 4537 188630-188419. E-mail: bbrand@fz-borstel.de - mkohl@fz-borstel.de

NOVITA' IN TEMA DI PNEUMOLOGIA
ED ALLERGOLOGIA PEDIATRICA

25 - 26 ottobre 2002

Genova

Italia

Segreteria: iDea Congress, via della Balduina 260, 00136 Roma. Tel. 06 35402148. Fax 06 35402151. E-mail: m.campoli@ideacpa.com. - www.ideacpa.com

CORSO DI
RINOALLERGOLOGIA PRATICA

30 - 31 ottobre 2002

Siena

Italia

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

WORLD CONGRESS ON
IMMUNOPATHOLOGY
Allergy and Asthma
Global Problem for the XXI Century

2 - 6 novembre 2002

Singapore

Segreteria: World Congress on Immunopathology, Congress Secretariat, 16/10 Miklukho-Maklaya Street, 117997 Moscow, Russia. Tel. 007 095 3365000, 007 095 4299620. Fax 007 095 336 5000. E-mail: acicis@ibch.ru

* 3° CONGRESSO NAZIONALE
DI PNEUMOLOGIA

6 - 9 novembre 2002

Roma

Italia

Segreteria: AISC & MGR-AIM Group, via A. Ristori 38, 00197 Roma. Tel 06 809681 - Fax 02 8088491. www.aimgroup.it/uip2002 - E-mail: uip2002@aisc.it

* MEETING AND BOARD FOR
ALLERGOLOGY AND
CLINICAL IMMUNOLOGY

8 - 9 novembre 2002

Alghero

Italia

Segreteria: Corsi e Corsetti, via del Pozzetto 13, 09126 Cagliari. Tel. 070 383373 - Fax 070 3837102. E-mail: corsieco@tin.it

* CONGRESSO NAZIONALE
DI AEROBIOLOGIA

13 - 15 novembre 2002

Bologna

Italia

Segreteria: JGC s.r.l., via Quagliarello 35E, 80131 Napoli. Tel. 081 2296881 - Fax 081 3722158. E-mail: jgcon@tin.it

XVII CONGRESSO NAZIONALE DELLA
SOCIETA' ITALIANA DI
OTORINOLARINGOLOGIA
PEDIATRICA

14 - 16 novembre 2002

Genova

Italia

Segreteria: Triumph Congressi Srl, Dr.ssa Anita Belfiori, via Lucilio 60, 00136 Roma. Tel 06 355301. Fax 06 35530262. E-mail: siop2002@gruppotriumph.it

HIGHLIGHTS IN ALLERGY AND RESPIRATORY DISEASES

15 - 16 novembre 2002

Genova
Italia

Segreteria: iDea Congress, via della Balduina 260, 00136 Roma.
Tel. 06 35402148. Fax 06 35402151. E-mail:
r.tavella@ideacpa.com. - www.ideacpa.com

103° CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETA' ITALIANA DI MEDICINA INTERNA

19 - 22 novembre 2002

Milano
Italia

Segreteria: AISC & MGR - AIM Group, via Adelaide Ristori 38,
00197 Roma. Tel. 06 809681. Fax 06 8088491. E-mail:
simi2002@aisc.it - www.aimgroup.it/simi2002

DAM5 - 2002

Corso residenziale di aggiornamento
teorico-pratico di allergologia clinica

20 - 22 novembre 2002

Milano
Italia

Segreteria: iDea Congress, via della Balduina 260, 00136 Roma.
Tel. 06 35402148. Fax 06 35402151. E-mail:
m.soggiu@ideacpa.com.

* VI edizione

ALLERGIA PNEUMOLOGIA INFEZIONI API 2002

29 - 30 novembre 2002

Catania
Italia

Segreteria: MEC Congress srl, via Gorizia 51, 95129 Catania.
Tel/fax 095 533366; E-mail: info@meccongress.com -
www.meccongress.com

CONGRESSO INTER REGIONALE DELLA ASSOCIAZIONE ITALIANA DI DERMATOLOGIA E VENEREOLOGIA Sezione Centro-Sud e Isole

28 - 30 novembre 2002

Bari
Italia

Segreteria: Prof. Gino A. Vena, Policlinico, piazza Giulio Cesare
11, 70124 Bari. Tel. e fax 080 5478920. E-mail:
g.vena@dermatologia.uniba.it

Simposio satellite Lofarma su
"Skin and Allergy"
29 novembre 2002

Moderatori

O. De Pità, C. Foti, F. Ricciuti, G.A. Vena

Dermatite atopica: evidenze cliniche

A. Ferrari, N. Cassano

Ruolo degli allergeni nella dermatite atopica

O. De Pità, A. Zaffiro

Vaccinazione antiallergica

V. Di Rienzo

FIRST BRAZILIAN INTERNATIONAL CONGRESS OF ALLERGY & IMMUNOLOGY

5 - 9 dicembre 2002

Rio de Janeiro
Brasile

Segreteria: Luca La Rosa, MEC Congress, via Gorizia 51, 95129
Catania. Tel 095 533366. E-mail info@MecCongress.com

* 4th ALLERGY UPDATE IN ADULTS & CHILDREN

20 - 24 gennaio 2003

Bressanone
Italia

Segreteria: Update International Congress S.r.l., via dei Contarini
7, 20133 Milano. Tel. 02 70125490 - Fax 02 700503943. E-mail:
segreteria-uic@fastwebnet.it - www.upcongr.it

* 6° Congresso
ASMA BRONCHIALE E BPCO
Obiettivi, Rimedi, Strategie

22 - 24 gennaio 2003

Verona

Italia

Segreteria: iDea Congress, via della Balduina 260, 00136
Roma. Tel. 06 35402148. Fax 06 35402151. E-mail:
r.tavella@ideacpa.com - www.ideacpa.com

INTERASMA 2003
XVII WORLD CONGRESS OF ASTHMA

1 - 4 febbraio 2003

Firenze

Italia

Segreteria: O.I.C. Srl, viale Matteotti 7, 50121 Firenze. Tel 055
50351. Fax 055 5001912. E-mail: interasma2003@oic.it -
www.OIC.it.Interasma2003

XIX INCONTRO DELLA SEZIONE TOSCANA
DELLA SOCIETA' ITALIANA DI
ALLERGOLOGIA E IMMUNOLOGIA CLINICA

22 febbraio 2003

Firenze

Italia

Segreteria: D.G.M.P. srl, via G. Carducci 62/E, 56010 Ghezzano
(Pisa). Tel. 050 879740 - Fax 050 879812. E-mail:
incor@sirius.pisa.it

GLOBAL ASTHMA CONFERENCE

30 marzo - 3 aprile 2003

Tel Aviv

Israele

Segreteria: Israel Grazer, Bograshov Str. 89, 63297 Tel Aviv
(Israele).

* inserimenti nuovi

I CONGRESSO NAZIONALE DELLA
SOCIETA' ITALIANA DI
DERMATOLOGIA PEDIATRICA

4 - 6 aprile 2003

Roma

Italia

Segreteria: iDea Congress srl, via della Balduina 260, 00136
Roma. Tel 06 35402148. Fax 06 35402151. E-mail:
info@ideacpa.com - www.ideacpa.com.

* II GIORNATE TIRRENICHE
DI ALLERGOLOGIA

22 - 24 maggio 2003

Oasi di Kufra - Sabaudia

Italia

Segreteria: iDea Congress, via della Balduina 260, 00136
Roma. Tel. 06 35402148. Fax 06 35402151. E-mail:
info@ideacpa.com - www.ideacpa.com

XXII CONGRESS EAACI 2003

7 - 11 giugno 2003

Parigi

Francia

Segreteria: Congrex Sweden AB, P.O.Box 5619. 11486
Stockholm, Sweden. Tel.004684596600. Fax0046866191250.
E-mail: eaaci2003@congrex.se

WORLD ALLERGY CONGRESS ICACI

7 - 12 settembre 2003

Vancouver

Canada

Segreteria: ICACI - World Allergy Organization, 611 East Wells
Street, Milwaukee, WI 53202 (USA). Tel. 001 414 2761791.
Fax 001 414 2762146. E-mail: congress@iaaci.org

XXIII CONGRESS EAACI 2004

12 - 16 giugno 2004

Amsterdam

Olanda

Segreteria: Congrex Sweden AB, P.O.Box 5619. 11486
Stockholm, Sweden. Tel.004684596600. Fax0046866191250.
E-mail: eaaci2004@congrex.se

RECENSIONI LIBRARIE A CURA DI GIUSE VALCURONE

BIOTECNOLOGIE Norme e regolamenti

VINCENZO LUNGAGNANI

UTET Libreria, Torino 2000, p. XII-227, Euro 23,00



Risale al 1974 la realizzazione in California del trasferimento del DNA, di un virus associato ad una forma tumorale umana, ad un ceppo di *E. coli*, un batterio ubiquitario nell'intestino umano. Da allora, nello spazio di circa tre decenni, l'indagine che aveva portato al trasferimento di informazioni genetiche tra specie viventi non correlate, ha fatto passi da gigante e ha gettato le basi dell'ingegneria genetica.

Con i progressi delle nuove tecnologie biologiche che hanno rivoluzionato il campo della ricerca si è fatta strada una "sindrome" che potremmo definire dell' "apprendista stregone". Ci si domanda se questo tipo di ricerca possa, in qualche modo, sfuggire di mano ai suoi inventori con danni per la salute pubblica e per l'ambiente fino a giungere alla violazione di principi etici e di equilibri socio-economici.

Le biotecnologie sono venute ad interessare il campo della bioetica per cui è divenuta evidente la necessità della loro regolamentazione per mezzo di disposizioni legislative a livello comunitario europeo, mentre gli USA dimostrano una sostanziale avversità all'adeguamento a convenzioni e protocolli adottati o in corso di discussione in sedi internazionali.

L'Autore del volume "Biotecnologie" ha cercato di creare, in questo contesto così complesso e dal cammino tortuoso, una lettura tematica delle normative biotecnologiche oggi vigenti nella Unione Europea. In una serie di sezioni specifiche ha passato in rivista, nella *prima sezione*, le tematiche che afferiscono al terreno della bioetica (di particolare importanza i paragrafi relativi alla sperimentazione scientifica sugli esseri umani, quelli relativi al trapianto di organi e tessuti) per trattare nella *seconda sezione* la esigenza di sicurezza, tematiche di pregnante attualità quali quelle sugli organismi geneticamente modificati, l'impatto delle biotecnologie nella medicina, rischi e responsabilità del loro impiego.

La *terza ed ultima parte* (proprietà intellettuale) discute la parte legislativa, i problemi di brevettabilità.

Il volume del Prof. Lungagnani (che è docente di Normative Biotecnologiche e Bioetica all'Università degli Studi di Milano) non si arresta alla esposizione del materiale giuridico esistente, ma raccoglie e commenta le indicazioni e proposte ancora *in fieri* e rappresenta quindi un utile strumento per interpretare gli orientamenti della futura politica nazionale e comunitaria. Il volume è integrato da una serie di allegati

legislativi e da un opportuno glossario di abbreviazioni. Anche se la trattazione è dedicata anzitutto agli studenti dei corsi di laurea in Biotecnologie e Scienze Biologiche, la sua lettura potrà risultare interessante a quanti per dovere di ufficio o per necessità professionale abbiano o avranno l'esigenza di trovare i riferimenti normativi collegati a particolari ambiti delle nuove tecnologie biologiche.

GUIDA AGLI ALLERGENI

FABIO PACE

Editeam s.a.s. Gruppo Editoriale, p. VI-225, 2002, Euro 27,00



L'obiettivo del testo di Pace è quello di fornire elementi utili su una moltitudine di sostanze allergeniche che, se non rappresentano la totalità, sono comunque la gran parte di quelle attualmente note e citate nella letteratura scientifica e che interessano la popolazione italiana.

Fra le conoscenze che sono prioritarie nella pratica allergologica clinica vi è infatti quella degli allergeni, delle loro caratteristiche strutturali, la diffusione ambientale, le con-

dizioni favorevoli la sensibilizzazione, il tasso della loro incidenza nella popolazione. Un'intelligente ed oculata consultazione della rete telematica di Internet ha fornito all'Autore la base sulla quale elaborare, con applicazione veramente costante, una vera e propria "Guida agli allergeni".

La selezione degli argomenti è stata effettuata da una mano esperta, sia in vista della ottima preparazione di base, sia della esperienza quotidiana nella pratica pediatrica.

Ne è risultata una trattazione concisa, ma sapientemente orchestrata, che delinea all'esordio i punti salienti della allergologia (problematica della eziopatogenesi, tipologia delle allergie, metodologie di identificazione, analisi strutturale degli allergeni, vie di introduzione, allergia da sostanze chimiche ed additivi ecc.) per passare poi a trattare la nomenclatura degli allergeni.

La parte specifica espone in sequenza alfabetica i principali allergeni considerati, le loro caratteristiche salienti, classificazione, diffusione, sintomatologia, allergie crociate con frequenti rimandi per rendere la lettura il più possibile completa.

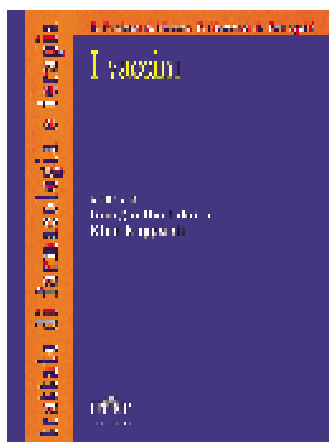
Una ricca letteratura (circa trenta pagine) e un elenco per soggetti trattati completano la Guida.

E' prevedibile che un vasto pubblico di lettori sfrutterà con profitto il lavoro del Dr. Pace che ha tutte le caratteristiche per occupare un posto di prestigio nell'ambito della informazione allergologica.

I VACCINI

GIORGIO BARTOLOZZI - RINO RAPPUOLI

UTET Periodici, Torino, 2001, p. 224, Euro 43,90



Nell'ambito del trattato di Farmacologia di Paoletti e collaboratori, che nello spazio di venti volumi coniuga la parte sperimentale e le applicazioni clinico-terapeutiche, il volume dei "Vaccini" occupa una posizione particolare dato che delinea la sezione della immunologia applicata.

La trattazione è stata coordinata da Bartolozzi e Rappuoli, con l'apporto di studiosi appartenenti ai diversi settori della medicina, epidemiologi e

infettivologi dell'Istituto Superiore di Sanità, igienisti, pediatri, biologi molecolari e storici della medicina.

Il volume è diviso in due parti: dopo una introduzione "storica" che delinea la storia della vaccinazione che, come definito da Assael, "si pone ad un incrocio tra storia sociale e scientifica", la parte generale documenta le generalità delle vaccinazioni con una descrizione dettagliata dei vari aspetti (tipologia dei vaccini e loro costituenti adiuvanti compresi, controllo di qualità). Nei capitoli successivi vengono trattati in breve il calendario nazionale delle vaccinazioni e le regole che devono guidare i sanitari nella esecuzione della vaccinazione. Gli aspetti medico-legali che così spesso interessano quanti sono chiamati nella esecuzione della vaccinazione, corredati dai richiami delle leggi e circolari sull'argomento, costituiscono un capitolo di particolare interesse.

La seconda parte prende in considerazione le varie malattie per le quali è attualmente disponibile un vaccino specifico: ciascuna malattia costituisce una entità a sè stante per la quale viene delineato il quadro clinico, l'eziologia, epidemiologia, misure di profilassi fino ad arrivare al vaccino di cui viene riportato l'identikit (descrizione, efficacia, possibili controindicazioni). Anche se l'apporto descrittivo è stato elaborato da vari Autori, non è stata alterata la uniformità di trattazione che fornisce al lettore un filo conduttore sicuro per accedere alla consultazione. L'aggiornamento bibliografico e l'indice analitico sono stati sapientemente curati dagli stessi coordinatori.

L'impostazione del volume coinvolge un ampio pubblico di lettori che va dagli appartenenti alla Sanità Pubblica, ai pediatri (ospedalieri, universitari o privati) per estendersi agli studenti di medicina e agli specializzandi in pediatria.

GENI E COMPORTAMENTO

WILLIAM R. CLARK - MICHAEL GRÜNSTEIN

McGraw-Hill, Milano, 2001, p. X-1318, Euro 22,00



"I nostri geni svolgono un ruolo importante nel determinare il comportamento umano?" A questa domanda hanno cercato di fornire una serie di risposte il Prof. Clark, emerito di Immunologia, ed il Prof. Grünstein, professore di Chimica Biologica all'Università di California nel volume "Geni e comportamento", edito dalla McGraw-Hill.

In attesa che la realizzazione del *progetto genoma* fornisca tutte le informazioni

per catalogare i geni coinvolti nella costituzione e funzionamento di un essere umano, gli Autori hanno tentato, alla luce delle attuali conoscenze, di definire il ruolo dei geni nel determinare il comportamento umano. Lo studio dettagliato delle basi biologiche del comportamento animale, dalle più semplici creature monocellulari fino ad arrivare ai mammiferi più complessi dimostra che i geni hanno un ruolo piuttosto importante nel guidare il comportamento.

Seguendo questa falsariga gli Autori, partendo dai livelli di base, con lo studio sulle cellule, hanno esaminato le varie fasi dell'evoluzione, attraverso i millenni, considerando i diversi aspetti, per giungere alla conclusione che non c'è molto di nuovo nel comportamento se analizzato nei termini di meccanismi genetici e molecolari fondamentali.

Rimane aperta una importante questione: cioè il rapporto tra geni, comportamento, libertà di scelta e responsabilità individuale. Queste ed altre ipotesi caratterizzano il fascinoso itinerario che gli Autori ci fanno percorrere. In appendice viene presentata una breve storia dell'eugenetica, la teoria che riteneva di migliorare la razza, attraverso l'accoppiamento selettivo, volontario o socialmente indotto. L'assurdità e, soprattutto, la potenziale pericolosità di questa teoria (vedi ad esempio gli esperimenti della Germania nazista) sono state ormai dimostrate. Da queste esperienze si leva un monito per l'impiego prudente e oculato di tutte le nuove acquisizioni genetico-comportamentali.

QUESITI A CURA DI PAOLO FALAGIANI

Caro Falagiani,
 è sempre piacevole ed interessante leggere la tua rivista e le tue rubriche. Penso che, a proposito di Fleming e della Penicillina, ti farà piacere leggere l'articolo che ti allego e che fa parte degli Atti degli incontri al "Fatebenefratelli" (Incontri Regionali di Medicina Interna - FADOI Campania-Molise, N.d.R.). Se lo ritieni utile puoi anche servirtene. Ciao
 (Dr. Franco Sgambato - Benevento)

Il riferimento dell'amico Franco Sgambato a Fleming ed alla Penicillina nasce dal fatto che nella mia introduzione ad una rassegna sui micofiti (F. Pelizzari - *Gli attinomiceti rivisitati. Not Allergol* 2002; 21: 58-66) avevo raccontato del ruolo che gli allergologi avevano avuto nel provocare la casuale contaminazione da muffe che aveva portato Fleming alla scoperta del potere antibiotico dei penicilli, con tutto ciò che ne è seguito.

L'articolo che Franco Sgambato mi invia, scritto insieme a Cosimo Caporaso, si intitola "Sepino, Vincenzo Tiberio e il pozzo", e porta il seguente sottotitolo: "Le lezioni della Storia della Medicina. Una maggiore attenzione del mondo scientifico ai lavori dei giovani ricercatori potrebbe modificare la Storia dell'Umanità e salvare la vita a milioni di persone?".

Vi si racconta una storia affascinante. Sepino è un antichissimo borgo molisano, le cui origini risalgono all'età del ferro, ove Vincenzo Tiberio nacque, nel 1869, e trascorse la prima gioventù. Egli si trasferì a Napoli per frequentare l'Università di Napoli, ove si laureò in medicina nel 1893, per poi diventare assistente presso l'Istituto di Igiene della stessa Università dedicandosi principalmente allo studio degli ifomiceti, cioè le muffe. Questo suo interesse nasceva anche da una osservazione che aveva fatto nella casa di campagna degli zii, ad Arzano. I suoi famigliari, che attingevano l'acqua da un pozzo adiacente alla casa, andavano incontro ad episodi di dissenteria, soprattutto quando le pareti interne del pozzo venivano ripulite dalle muffe che vi crescevano abbondanti. Vincenzo Tiberio prelevò alcuni campioni di acqua per analizzarli, nel momento in cui le muffe erano abbondanti, e li trovò assolutamente sterili. Con grande intuito collegò la sterilità con la presenza delle muffe, che stabili essere composte da *Aspergillus*, *Penicillium* e *Mucor*. Iniziò quindi una serie di studi sperimentali *in vitro* per valutare il potere battericida degli estratti acquosi ottenuti dalle culture ottenute dalle muffe prelevate dal pozzo, dimostrandone l'attività battericida su ceppi di bacilli del tifo e del colera, principali cause di infezioni nella zona.

Estese quindi gli esperimenti alle cavie, con un disegno di ottimo rigore scientifico che sarebbe accettato anche oggi, e dimostrò che la somministrazione di estratti fungini era in grado di guarire gli animali dalla infezione contemporanea con bacillo del tifo e vibrione del colera, ed aveva anche un effetto preventivo fino ad 8 giorni prima dell'infezione.

I risultati di questi studi furono pubblicati nel gennaio 1895 sugli *Annali di Igiene Sperimentale dell'Università di Napoli*. Egli vi scrive testualmente: "Risulta chiaro da queste prove, che nella sostanza cellulare delle muffe esaminate, sono

contenuti dei principi solubili in acqua, forniti di azione battericida: sotto questo riguardo sono più attivi, o in maggior copia, quelli dell'*Aspergillus flavescens*, meno quelli del *Mucor mucedo* e del *Penicillium glaucum* per queste proprietà le muffe sarebbero di forte ostacolo alla vita ed alla propagazione dei batteri patogeni questo liquido ha un'azione preventiva e terapeutica".

Tutto ciò avvenne 34 anni prima della pubblicazione di Alexander Fleming sulla penicillina. In realtà già da molti anni la Scienza medica era giunta a comprendere i meccanismi di antagonismo tra microrganismi. Nel 1877 Louis Pasteur affermava che "spesso la vita di un batterio impedisce ed arresta quella di un altro", nel 1885 Arnaldo Cantani descriveva una singolare terapia della tubercolosi consistente nell'insufflare nei polmoni delle culture batteriche che in alcuni pazienti riuscivano a debellare il bacillo di Koch, nel 1889 Paul Vuillemin introdusse il termine di "antibiosi".

Quindi la scoperta di Alexander Fleming è germogliata su un terreno già abbondantemente arato. Non solo, ma egli si prese una grande parte, secondo alcuni eccessiva, del merito di una scoperta che era condivisa con altri due grandi scienziati dell'epoca: Howard Florey e Ernst Chain, i quali all'epoca della pubblicazione di Fleming (1929) erano già a conoscenza di numerosi altri tipi di antibiotici. Infatti quando nel 1945 il comitato per l'assegnazione del premio Nobel decise di premiare la scoperta della penicillina, vi furono molte discussioni su chi dovesse riceverlo, discussioni risolte poi dalla decisione di dividere equamente il premio tra Fleming, Florey e Chain.

Tornando al nostro geniale collega del passato Vincenzo Tiberio, dobbiamo ritenere che egli sia stato un po' derubato dalla Storia della Medicina, ed i suoi meriti misconosciuti? Guardando come sono andate le cose, non possiamo che dire di sì.

Nel noto libro di John C. Sheehan "The enchanted ring. The untold story of penicillin", del 1982, (tradotto e pubblicato da Garzanti nel 1986 con il titolo "L'anello incantato") Vincenzo Tiberio non viene affatto citato. Quali i motivi di questa dimenticanza storica? Penso di poter dire che siano due. Per prima cosa la qualità della rivista. Vincenzo Tiberio pubblicò il suo articolo sugli *Annali di Igiene Sperimentale*, in lingua italiana, mentre Fleming pubblicò sulla prestigiosa rivista *British Journal of Experimental Pathology*, naturalmente in lingua inglese.

Il secondo motivo fu che le circostanze della vita impedirono a Vincenzo Tiberio di proseguire le sue ricerche e diffondere nelle sedi opportune i contenuti delle sue scoperte. Infatti nell'anno successivo alla pubblicazione vinse un concorso alla Marina Militare e si imbarcò per i mari coloniali. Tornò in Italia nel 1913, divenne direttore del Gabinetto Batteriologico di Fuorigrotta e riprese i suoi studi sulle muffe, ma per breve tempo, perché nel 1915, a soli 46 anni, una improvvisa malattia lo strappò alla vita.

Mi complimento con Franco Sgambato per questo suo bellissimo articolo su Vincenzo Tiberio, ricco di molte altre informazioni che per brevità non ho citato, e lo ringrazio per l'inattesa finestra che ci ha aperto sulla storia della ricerca medica italiana.

Post Scriptum: Poche ore dopo aver scritto quanto sopra mi viene mostrato un articolo comparso sul *Corriere Medico* del 17 ottobre 1983 e intitolato "Diamo a Tiberio quel che

è di Fleming" di Angelo Tatta con un occhio "Il vero padre della penicillina".

In questo articolo si racconta la storia della scoperta fatta da Vincenzo Tiberio, e si sottolinea che essa avvenne 34 anni prima di Alexander Fleming. Quindi forse Vincenzo Tiberio non è poi stato tanto dimenticato come pensavamo.

Esiste allergia (o intolleranza) all'assunzione per via orale o parenterale di soluzioni di cloruro di sodio?
(Dr. F. T. - Villa Adriana)

Per quanto riguarda allergia in senso stretto, IgE-mediata o di tipo IV, la risposta è certamente negativa. Essendo il cloruro di sodio una delle principali componenti del nostro corpo una allergia è impensabile. E' vero che esiste l'autoimmunità, ma il cloruro di sodio è presente nel citoplasma di ogni cellula del

nostro organismo, quindi ciò è da escludersi.

Più complesso e sfaccettato è il problema della intolleranza, che tuttavia non ha certo alcun meccanismo immunologico. Nel campo della ricerca sulla ipertensione si parla di una *salt-sensitivity*, cioè di una eterogenea risposta della pressione sanguigna alla introduzione di sale, con implicazioni cliniche e prognostiche. La diagnosi di *salt-sensitive hypertension* si effettua più correttamente con variazioni dell'introduzione di sale nella dieta, passando da dieta a basso (20 mmol/die) ad alto (260 mmol/die) contenuto di sale piuttosto che con la introduzione di sale per via endovenosa (2 litri di sol. fisiologica in 4 ore) (De la Sierra A et al. *J Hum Hypertens* 2002;16: 255-60).

Vi è poi un presunto ruolo del contenuto di sale nella dieta sull'asma. Tuttavia un recente autorevole studio ha escluso un ruolo del sale nella dieta nel trattamento e nella gestione della malattia asmatica (Ardern KD, Ram FS, *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD000436).

Invece sia il sodio che il cloruro introdotti con la dieta hanno un effetto peggiorativo sull'asma indotta da esercizio fisico, come dimostrato dall'Istituto di Medicina dello Sport di Cardiff, Galles (Mickleborough TD et al. *Eur J Appl Physiol* 2001; 85: 450-6).

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

Il *Notiziario Allergologico* è una pubblicazione trimestrale di aggiornamento nel campo della Allergologia e delle discipline ad essa correlate, rivolta ai Medici ed ai Ricercatori.

Il *Notiziario Allergologico* non pubblica articoli sperimentali, ma riviste sintetiche e aggiornamenti concordati tra la Redazione e gli Autori, sia per quanto riguarda i contenuti che la lunghezza.

Il Comitato Scientifico partecipa al reperimento delle informazioni e controlla la correttezza scientifica della rivista; comunque le affermazioni e le opinioni espresse negli articoli sono quelle degli Autori e non esprimono necessariamente il parere del Comitato Scientifico o della Redazione.

I manoscritti per la pubblicazione devono venire inviati in duplice copia alla redazione (D.ssa Giuse Valcurone - Lofarma S.p.A. - Viale Cassala 40 - 20143 Milano). Nei manoscritti, oltre al nome degli Autori, verrà chiaramente indicata l'affiliazione degli stessi e l'indirizzo postale dell'Autore al quale verranno inviate le bozze.

Bozze

Le prime bozze verranno mandate al primo Autore, a meno che non venga altrimenti indicato.

Le seconde bozze verranno corrette in Redazione.

Le bozze devono venire restituite nello spazio di sette giorni dalla data di arrivo, con l'approvazione dell'Autore.

Riviste sintetiche

Ogni rivista sintetica sarà preceduta da un riassunto e da una lista di parole chiave (4-8 circa) che mettano in evidenza gli argomenti più significativi trattati. La bibliografia verrà ordinata secondo le regole delineate nel paragrafo "Bibliografia".

Rubriche

La lunghezza delle rubriche varia in base alla tipologia delle stesse. La bibliografia, se citata, segue le regole esposte nel paragrafo "Bibliografia".

Bibliografia

La bibliografia verrà ordinata in base alle indicazioni riportate di seguito:

Per i lavori comparsi in periodici: cognome e iniziale del

nome degli Autori*, titolo del lavoro, titolo abbreviato del periodico, anno, numero del volume, pagina iniziale e finale.

Holt PG. - Mucosal immunity in relation to the development of oral tolerance/sensitization. *Allergy* 1998; 4: 16-9.

Per le monografie e i trattati: cognome e iniziale del nome degli Autori*, titolo, editore, luogo e anno di pubblicazione

Errigo E. - Malattie allergiche. Etiopatogenesi, diagnostica e terapia. Lombardo Editore, Roma, 1994.

Per i lavori pubblicati come capitoli di volumi, indicare cognome e iniziale dei nomi degli Autori*, titolo del capitolo, titolo del volume in cui il lavoro è pubblicato, preceduto dall'indicazione del Curatore, e seguita da quella dell'Editore, luogo e anno di pubblicazione, pagina iniziale e finale del capitolo citato.

Philips SJ., Whisnant JP - Hypertension and stroke. In: Laragh JH., Brenner BM. (Eds.) *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. 2nd ed., New York, Raven Press, 1995, p. 465-78.

La bibliografia verrà ordinata in ordine di citazione nel corso del testo e ogni citazione verrà contrassegnata da un numero progressivo di identificazione.

In casi particolare, quando la bibliografia sia composta da riviste sintetiche, trattati, monografie e sia limitata a poche voci, non verrà citata nel testo ma raggruppata alla fine del lavoro sotto il titolo "Letture consigliate".

I titoli delle riviste dovranno essere abbreviati secondo le indicazioni del *Cumulated Index Medicus*.

Citazioni di specialità

Ogni composto farmaceutico deve essere citato in base al suo nome chimico e/o alla sua denominazione comune internazionale, evitando accuratamente di citare il nome del marchio.

* (si considera sufficiente, in caso il numero degli Autori superi 3, citare solo i primi 3 seguiti dalla dizione "et al.").

Recensioni

I volumi da recensire devono venire inviati direttamente alla Redazione, che ne curerà la recensione se la Redazione lo riterrà di interesse per la rivista.

Abbreviazioni

Abbreviazioni e simboli usati devono venire inseriti in parentesi al momento della prima citazione. Una volta definiti, essi possono venire usati come tali nel corso del testo.

| | | | | | |
|------|---|----------------------------|------|---|---|
| cpm | = | conti per minuto | pm | = | picometro (micromicron) |
| Ci | = | curie | Å | = | Angstrom |
| μCi | = | microcurie | N | = | normale |
| mCi | = | millicurie | meq | = | milliequivalente |
| dpm | = | disintegrazioni per minuto | μeq | = | microequivalente |
| Kg | = | chilogrammo | M | = | molare |
| g | = | grammo | mM | = | millimolare |
| mg | = | milligrammo | μM | = | micromolare |
| μg | = | microgrammo | nM | = | nanomolare |
| ng | = | nanogrammo | pM | = | picomolare |
| pg | = | picogrammo | fM | = | femtomolare |
| fg | = | femtogrammo | mol | = | mole |
| U.I. | = | unità internazionali | mmol | = | millimole |
| l | = | litro | μmol | = | micromole |
| ml | = | millilitro | nmol | = | nanomole |
| μl | = | microlitro | pmol | = | picomole |
| nl | = | nanolitro | fmol | = | femtomole |
| pl | = | picolitro | rpm | = | giri per minuto |
| Km | = | chilometro | S | = | Unità Svedberg del coefficiente di sedimentazione |
| m | = | metro | V | = | volt |
| cm | = | centimetro | kV | = | kilovolt |
| mm | = | millimetro | μV | = | microvolt |
| μm | = | micrometro (micron) | mV | = | millivolt |
| nm | = | nanometro (millimicron) | W | = | watt |
| | | | kW | = | kilowatt |
| | | | h | = | ora |
| | | | min | = | minuto primo |
| | | | sec | = | minuto secondo |

I richiedenti riceveranno risposta ai quesiti rivolti alla Direzione Scientifica Lofarma inviando l'accluso modulo debitamente compilato

Finito di stampare nel mese di Dicembre 2002
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A.
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa
Telefono 050313011 • Telefax 0503130300
Internet: <http://www.pacinionline.it>



TUTTI I DIRITTI
DI RIPRODUZIONE E TRADUZIONE,
ANCHE PARZIALI, SONO RISERVATI.

