

AGGIORNAMENTI

RIVISTE SINTETICHE

- DURATA DELL'EFFICACIA DELL'IMMUNOTERAPIA SPECIFICA 167
Paolo Falagiani
- LA MARCIA ALLERGICA: COME OSTACOLARLA 173
Cristoforo Incorvaia - Nicoletta Fuiano - Fabio Nitti
- DERMATITE ALLERGICA DA CONTATTO AI COLORANTI DISPERSI 178
Francesca Giusti - Stefania Seidenari

INTERVISTA

- EAACI OGGI 183
Intervista al Prof. Paul Van Cauwenberge di Paolo Falagiani

SELEZIONE BIBLIOGRAFICA a cura di Giuse Valcurone

- VIRUS RESPIRATORI: PROTEGGONO DALL'ASMA O NE SONO LA CAUSA? 188
P. Mallia - S.L. Johnston
- RESPIRO SIBILANTE (WHEEZING) CAUSATO DAI RHINOVIRUS NELL'INFANZIA:
 È FORSE IL PRIMO SEGNALE DELL'ASMA INFANTILE? 189
A. Kotaniemi-Syrjänen - R. Vainiopää - T.M. Reijonen - M. Waris - K. Korhonen - M. Korppi
- PROLIFERAZIONE T-CELLULARE INDOTTA DA APPLICAZIONI LOCALI
 DI LPS NELLA MUCOSA NASALE DI BAMBINI NON ATOPICI 189
M.K. Tulic - J.J. Manoukian D.H. Eidelman - Q. Hamid
- IL NUOVO IMMUNOMODULATORE SINTETICO k848 (RESIQUIMOD) SPOSTA IL FENOTIPO
 DEI LINFOCITI CD4 Th2 UMANI, ALLERGENE SPECIFICI, VERSO QUELLO DI CELLULE CHE
 PRODUCONO L'INTERFERONE γ 189
*F. Brugnolo - S. Sampognaro - F. Liotta - L. Cosmi - F. Annunziato - C. Manuelli
 P. Campi - E. Maggi - S. Romagnani - P. Parronchi*
- SICUREZZA DELLA IMMUNOTERAPIA SUBLINGUALE ULTRARAPIDA (IN DUE ORE)
 IN PAZIENTI ALLERGICI 190
R.E. Rossi - G. Monasterolo
- VACCINAZIONE E IMMUNOMODULAZIONE BASATE SU SEQUENZE IMMUNOSTIMOLANTI
 OLIGODEOSSINUCLEOTIDICHE: DUE STRATEGIE UNICHE MA COMPLEMENTARI NEL
 TRATTAMENTO DELLE MALATTIE ALLERGICHE 190
A. Adam Horner - E. Raz
- IMPORTANZA ALLERGENICA DELL'ESTRATTO DI POLLINE DI *CUPRESSUS ARIZONICA* E
 CARATTERIZZAZIONE BIOLOGICA DELL'ALLERGOIDE 191
G. Mistrello - D. Roncarolo - D. Zanoni - S. Zanotta - S. Amato - P. Falagiani - R. Ariano
- I BATTERI LATTICI INIBISCONO LA PRODUZIONE DI CITOCHINE Th2 DA PARTE
 DI CELLULE MONONUCLEATE DI PAZIENTI ALLERGICI 191
P. Pochard - P. Gosset - C. Grangette - C. Andre - A-B. Tonnel - J. Pestel - A. Mercenier
- IL CONSUMO DI BEVANDE ALCOOLICHE PUO' RAPPRESENTARE UNA DELLE CAUSE
 DELLA INSORGENZA DELLE MALATTIE ALLERGICHE? 192
H. Valley - P.J. Thompson

ALLERGIA E MALATTIE INFETTIVE NEGLI ATLETI	192
<i>G. Lapucci - G. Rasi - S. Bonini - L. Aloe - B. Ambrosini - G. Berlutti - M. Bonini - G. Caldarone - G. Caselli G. Colombo - A. Concu - G.S. Del Giacco - S.R. Del Giacco - A. Ghiani - R. Graziani - M. Lai - A. Lambiase E. Manca - P.M. Manconi - P.M. Matricardi - T. Pamich - C. Rumi - A. Todaro A. Torre</i>	

RUBRICHE

DIAGNOSTICA

UN OSPITE INDESIDERATO IN CASA? Come rilevarlo facilmente e rapidamente	194
<i>Gianni Mistrello</i>	

VARIE

APPROPRIATEZZA, QUALITA', CORRETTO UTILIZZO DELLE RISORSE ECONOMICHE IN ALLERGOLOGIA	199
<i>Maurizio Galimberti - Fabrizio Saba - Emanuela Pastorelli</i>	

LA RETE REGIONALE DI ALLERGOLOGIA DELLA REGIONE PIEMONTE E L'OSSERVATORIO REGIONALE PER LE GRAVI REAZIONI ALLERGICHE	206
<i>Maurizio Galimberti - Maria Maspoli - Gianni Cadario</i>	

AEROBIOLOGIA

L'ATTIVITA' DELLA RETE DI MONITORAGGIO DEGLI AEROALLERGENI NEL 2002	209
<i>Francesca Sofri - Paola De Nuntiis</i>	

CONVEGNI CONGRESSI COMUNICAZIONI VARIE

NOTIZIE DAI CONGRESSI	
Il Monoide: dalla teoria alla clinica	213
<i>Simposio Satellite - DAM5</i>	
Industria, paziente e medico per un vaccino antiallergico gratuito	215
<i>Workshop del XIX Incontro della Sezione Toscana della SIAIC</i>	
Allergoide sublinguale: perchè, come, quando?	217
<i>Simposio Lofarma del 5° Congresso Nazionale SIAIP</i>	
CALENDARIO DEI CONGRESSI	218

RECENSIONI a cura di Giuse Valcurone	221
--	-----

QUESITI a cura di Paolo Falagiani	224
---	-----

INDICE DEGLI AUTORI	226
---------------------	-----

INDICE ANALITICO	229
------------------	-----

Molto si è scritto sull'immunoterapia specifica: sulla sua efficacia clinica, sulle risposte specifiche di organo, sulle modificazioni immunologiche. Ma poco si è scritto su cosa succede dopo la fine dell'immunoterapia, cioè come essa modifica il decorso della malattia e quanto dura il suo effetto clinico. Gli allergologi di base sono stati a lungo lasciati soli nell'affrontare questi problemi, così importanti per i pazienti e per loro, e ciò ha creato un baratro tra il mondo della ricerca e quello della medicina di tutti i giorni. Fortunatamente da alcuni anni questo baratro si è molto ristretto, grazie ad una serie di studi osservazionali su popolazioni di pazienti monitorati a varia distanza di tempo rispetto al trattamento. Lo scopo dei due articoli che seguono, uno dell'amico Incorvaia e l'altro mio, è proprio quello di rispondere a questi interrogativi sul decorso della malattia allergica. I due articoli non si sovrappongono ma si integrano, trattando rispettivamente degli effetti dell'immunoterapia sulla marcia allergica e della durata della sua efficacia.

Buona lettura

Dr. Paolo Falagiani

DURATA DELL'EFFICACIA DELL'IMMUNOTERAPIA SPECIFICA

PAOLO FALAGIANI

Direttore Scientifico Lofarma S.p.A.

RIASSUNTO

In questa rassegna si analizzano gli studi riportati in letteratura negli ultimi anni sulla durata dell'efficacia dell'immunoterapia (ITS) dopo la sospensione.

Dopo avere tracciato un breve profilo della storia naturale dell'asma e della rinite allergica, si passano in rassegna i più noti studi nei quali sono stati richiamati i pazienti, sia rinitici che asmatici, sottoposti a ITS a distanza di 3-6 anni. Gli allergeni coinvolti sono stati: graminacee, Parietaria, betullacee, Dermatophagoides, epiteli di cane e di gatto. Tutti gli studi erano basati sulla consegna di diari sintomi/medicazioni, in alcuni casi sono stati effettuati anche test di funzionalità respiratoria, di provocazione, dosaggi anticorpali. In 3 casi si è studiato l'effetto a distanza della ITS non iniettiva (nasale e sublinguale).

Nel loro complesso, i risultati mostrano un sostanziale e statisticamente significativo miglioramento dei sintomi anche a distanza dalla cessazione della ITS, accompagnato da una diminuzione del consumo di farmaci. Anche la ITS nasale e sublinguale si è mostrata efficace nel tempo.

La conclusione è ampiamente favorevole all'impiego della ITS sia sul piano clinico che sul piano della

farmacoeconomia, grazie al risparmio del consumo di farmaci sintomatici.

PAROLE CHIAVE

Allergia - Immunoterapia specifica (ITS) - Iniettiva - Nasale - Sublinguale - Storia naturale - Durata dell'efficacia - Farmacoeconomia.

Not. Allergol. 2002; 21: 167-172

Introduzione

La ITS è a buon diritto considerata, anche dal recente Position Paper della WHO (1), come l'unica terapia che modifica il corso naturale della malattia allergica. Sappiamo che i suoi meccanismi di azione sono numerosi, riassumibili in: *switch* da Th2 a Th1 (con conseguente aumento delle IgG allergene-specifiche, una volta chiamate "anticorpi bloccanti", e diminuzione delle IgE specifiche), diminuzione della infiammazione indotta dall'allergene, diminuita risposta proliferativa dei linfociti circolanti all'allergene. Sappiamo altresì che la ITS non può essere

considerata, come si chiamava una volta, una "terapia desensibilizzante". E' infatti evidente che gli individui allergici hanno nel genoma la capacità di produrre IgE specifiche per allergeni ambientali, ovvero l'incapacità di sviluppare spontaneamente tolleranza/anergia/delezione clonale verso tali allergeni. Pertanto chi nasce allergico resta allergico. Però la ITS, con la somministrazione di quantità di allergene elevate rispetto alle concentrazioni ambientali, aiuta l'allergico a sviluppare questo stato di tolleranza/anergia/delezione clonale.

La efficacia clinica della ITS è stata dimostrata da molti studi controllati contro placebo, come ampiamente riportato dalle Linee Guida e da recenti studi di meta-analisi. Tuttavia questi studi controllati hanno due limiti:

- i) La selezione dei pazienti è solitamente molto rigorosa. Ciò significa che solitamente i pazienti con quadri clinici complessi, e a maggior ragione con polisensibilizzazioni, vengono esclusi dagli studi. Ciò allontana non poco il valore di questi studi controllati dalla realtà clinica di tutti i giorni, anche se non possiamo che condividere questi rigorosi criteri di selezione che rendendo omogenea la popolazione in studio aumentano la potenza della analisi statistica finale.
- ii) Gli studi clinici controllati prevedono un solo ciclo di terapia (prestagionale o perenne), raramente di due anni ma mai più lunghi. Quindi contribuiscono in scarsa misura a rispondere ai quesiti sulla durata ottimale della ITS, e quindi sulla durata dell'efficacia dopo la sospensione. Infatti com'è noto l'immunoterapia viene solitamente condotta per 3-5 anni e anche più.

Per tutti questi motivi dobbiamo concludere che l'insieme degli studi controllati contro placebo lascia aperti molti dubbi sulla pratica clinica quotidiana. Uno degli aspetti ancora dibattuti dell'immunoterapia specifica (ITS) è la durata della sua efficacia dopo la sospensione. Evidentemente questo aspetto condiziona la prescrizione dell'immunoterapia stessa, essendo fondamentale nella valutazione dei costi/benefici. L'esperienza clinica ci dice che la pratica medica della ITS, che è ampiamente praticata da circa 50 anni, porta a guarigione o consistente miglioramento clinico nella gran parte dei pazienti per tempi lunghissimi dopo la cessazione di cicli terapeutici di 3-5 anni, e spesso addirittura in modo definitivo. Ma con l'esperienza clinica non si scrivono i libri di medicina né i *Position Paper* o le *Guidelines*, oggi tanto di moda, bensì solo con gli studi clinici controllati. Nessuno ha mai avuto il coraggio e la pazienza di condurre studi controllati della durata di 10-20 anni. Tuttavia alcuni ricercatori clinici hanno utilizzato un ingegnoso espediente per dare risposta agli interrogativi sulla durata dell'efficacia della ITS. Hanno richiamato a distanza di anni i pazienti coinvolti in studi clinici controllati contro placebo, e hanno chiesto loro di compilare per un'altra stagione di esposizione all'allergene il diario sintomi/medicazioni. Alcuni hanno eseguito anche test di provocazione, di funzionalità respiratoria e dosaggi anticorpali. Questi studi ci forniscono il materiale sperimentale per cercare di dare una risposta al quesito che ci siamo posti.

Storia naturale dell'asma e della rinite allergica

Prima di affrontare il tema della durata dell'efficacia della ITS è necessario inquadrare il tema della storia naturale delle malattie allergiche.

Uno studio su popolazione generale nel Michigan ha stimato nel 4% la percentuale di remissione spontanea della rinite allergica (2). In uno studio osservazionale longitudinale condotto nell'Iowa sono stati osservati per 5 anni 199 bambini con asma o rinite (3). Il 70% dei 95 bambini asmatici mostrò un miglioramento della frequenza e della durata degli attacchi dopo 5 anni, mentre il 30% era privo di sintomi da almeno un anno. Ventotto bambini (14%) avevano rinite allergica all'inizio dello studio, e di questi 11 erano invariati dopo 5 anni mentre 17 erano migliorati e 2 avevano sviluppato asma. Si noti che questo studio ha due limiti: è molto vecchio (pubblicato nel 1970, quindi iniziato nei primi anni '60), inoltre il disegno dello studio non ha consentito di registrare i nuovi casi di asma e rinite, perché sono stati osservati nel tempo solo coloro che presentavano già la malattia all'inizio dello studio.

Un famoso studio prospettico è stato condotto negli USA su 1.836 studenti di un collegio universitario, monitorati dopo 3, 7 e 23 anni (4-7). Il vantaggio di questo studio, rispetto ad altri simili, era la numerosità e la uniformità della popolazione studiata, in quanto a età, ambiente e caratteristiche intellettuali. Questi soggetti sono stati sottoposti a skin test e valutazione di asma e rinite allergica. I soggetti che si sottoposero a tutti gli esami e completarono lo studio furono 738. L'11,4% dei soggetti aveva una storia di asma, e di questi dopo 23 anni il 52% aveva ancora asma in atto, mentre il 48% era diventato asintomatico. L'atopia, intesa come presenza di skin test positivi all'arruolamento, non è risultata essere un indicatore prognostico dello sviluppo di asma. Si sono inoltre osservati nuovi casi di asma per il 5,2% della popolazione. Per quanto riguarda la rinite allergica, essa fu osservata all'arruolamento nel 23,7%. Dopo 23 anni, dal 38,7% al 184,8% (a seconda dell'età della malattia) dei rinitici riferiva un miglioramento, mentre il 9,2% segnalava un peggioramento. A questi occorre aggiungere un 17,8% di nuove riniti, insorte successivamente al periodo dell'arruolamento.

La più recente Linea Guida sulla rinite allergica nota come ARIA (8), traccia a proposito della storia naturale della malattia le seguenti conclusioni (2.1.5. Natural history):

- i) La prognosi della rinite allergica dipende dall'età e dal sesso;
- ii) Dopo lunghi periodi di tempo si può osservare remissione, soprattutto per la rinite allergica stagionale;
- iii) I sintomi della rinite tendono a diventare più lievi e simultaneamente la reattività allergica diminuisce;
- iv) Alcuni studi dimostrano un incremento della rinite allergica in giovani adulti;
- v) Al termine di un'osservazione della malattia condotta per 10 anni, il 20% dei pazienti con rinite non-allergica riportano la scomparsa spontanea della malattia ed il 36% riportano un miglioramento.

L'opinione clinica corrente ci permette oggi di concludere che:

- i) Vi è un costante incremento delle malattie allergiche IgE-mediate (rinite, asma, orticaria) e correlate (dermatite atopica);
- ii) A fianco di una certa percentuale di pazienti che va incontro a remissione spontanea, ve n'è un'altra che va incontro ad un peggioramento dei sintomi, con frequente evoluzione della rinite in asma;

iii) Se non trattata precocemente con immunoterapia, la sensibilizzazione allergica si amplia verso un sempre maggiore numero di allergeni portando a quelle forme di polisensibilizzazione che sono oggi sempre più frequenti e problematiche da trattare, anche perché rendono difficile l'immunoterapia stessa.

Durata dell'efficacia della ITS nella rinite

Lo studio che ha inaugurato l'osservazione con metodi scientifici moderni della durata dell'efficacia dopo ITS fu quello di Mosbech & Østerballe (9) che nel 1986 ricontattarono 38 pazienti rinitici adulti che erano stati trattati, dal gennaio 1978 fino alla pre-stagione 1980, con ITS iniettiva per pollini di graminacee, e gli chiesero di compilare un questionario sui sintomi durante la stagione. Si tratta quindi di uno studio di efficacia 6 anni dopo la sospensione della ITS condotta per 2 anni e 4 mesi. Per la raccolta della sintomatologia durante ogni anno, da prima del trattamento al tempo dello studio, furono usati dei questionari che prevedevano la descrizione dei sintomi e della loro gravità con una scala grafica semiquantitativa. Alla fine del periodo di trattamento con ITS la sintomatologia complessiva era calata del 60%. Nei 5 anni successivi si è osservata una ulteriore diminuzione, fino ad arrivare ad un calo complessivo, rispetto a prima della ITS pari a circa il 70%.

Un altro studio sull'efficacia a lungo termine dopo sospensione dell'immunoterapia con polline di graminacee è stato condotto recentemente in Svizzera dal gruppo di Eng in bambini che avevano un'età da 5 a 16 anni al momento dell'inizio dell'immunoterapia (10). L'immunoterapia era stata condotta dopo almeno due anni di sintomatologia allergica, con estratti ritardati. L'osservazione fu fatta 6 anni dopo la cessazione dell'immunoterapia raccogliendo durante la stagione pollinica (1° maggio - 31 luglio) il punteggio dei sintomi, dei farmaci sintomatici assunti e la valutazione soggettiva con VAS (= visual analogic scale). Al gruppo trattato con immunoterapia, di 14 pazienti, è stato affiancato un gruppo di controllo che aveva rifiutato di sottoporsi a immunoterapia. L'analisi dei sintomi in stagione maggio-luglio 6 anni dopo l'immunoterapia ha mostrato che i sintomi nasali nei bambini trattati erano dimezzati rispetto ai controlli mentre la componente asmatica, ad eccezione di una lieve ricomparsa a fine maggio, era praticamente scomparsa. Anche l'autovalutazione della malattia con VAS era migliorata nei soggetti sottoposti a ITS. L'analisi statistica mostra una elevata significatività rispetto al gruppo di controllo che aveva rifiutato l'immunoterapia ($p=0,0038$ per i sintomi nasali, $p=0,008$ per l'asma, $p=0,04$ per la VAS). Interessante è anche la variazione della risposta cutanea ai prick test, che dopo 36 mesi di immunoterapia era significativamente diminuita nei bambini trattati con immunoterapia ($p=0,001$) ma non nei controlli non trattati. Un aspetto sorprendente di questo studio è poi il dato sull'effetto a lungo termine dell'immunoterapia sulle nuove sensibilizzazioni: infatti mentre tutti i bambini di controllo non trattati avevano sviluppato nuove sensibilizzazioni (soprattutto per gatto e acari), ciò è accaduto solo nel 39% di quelli sottoposti a immunoterapia.

Un gruppo italiano ha studiato la durata dell'effetto dell'immunoterapia a Parietaria nella regione Liguria (11).

Dopo il primo anno di immunoterapia (allergoide iniettivo) il quadro clinico, prevalentemente rinocongiuntivite, valutato con la VAS era nettamente migliorato nel gruppo trattato (+31,6%) e peggiorato nel gruppo di controllo (-15,7%). Nei due anni successivi entrambi i gruppi ricevettero l'immunoterapia. A 7 anni dall'inizio, cioè dopo 4 anni di sospensione, il miglioramento sintomatologico era mantenuto in entrambi i gruppi (+35,8% e +31,3% rispettivamente). Contemporaneamente si assisteva alla fine del trattamento ad una diminuzione delle IgE allergene-specifiche (da 22 a 9 e da 21 a 8 IU/mL) ed un incremento delle IgG4 (da 43 a 87 e da 18 a 60 IU/mL).

Uno studio prospettico basato sulla compilazione di questionari è stato eseguito su 36 pazienti sottoposti per 3 anni a immunoterapia per polline di betulla o di mix betulla/ontano/nocciolo (12). Dopo 6 anni dalla cessazione dell'immunoterapia l'86% dei pazienti godeva dello stesso miglioramento dei sintomi rinitici riportato alla fine della immunoterapia, risultata efficace nel 97% dei casi, mentre l'11% riferiva un certo peggioramento negli ultimi anni, ma pur sempre con sintomatologia più lieve rispetto a prima dell'ITS. Per quanto riguarda i sintomi asmatici, l'89% dei pazienti riferiva un sostanziale miglioramento alla fine della ITS, e di questi il 68% manteneva questo miglioramento dopo 6 anni, mentre il 21% segnalava un peggioramento. Un dato interessante è che nessuno dei pazienti con rinite aveva sviluppato asma nel periodo di osservazione.

Infine uno studio sulla Ambrosia, da parte di un gruppo americano molto prestigioso comprendente Naclerio, Lichtenstein, Creticos e Norman (13). In questo studio vi sono degli elementi di particolare originalità. Innanzitutto il tipo di immunoterapia, che era iniettiva acquosa. Infatti questo tipo di immunoterapia, che come è noto in Europa è praticamente abbandonato, è ancora la principale pratica terapeutica presso gli Allergologi USA, i quali inoltre hanno la ulteriore particolarità di prepararsi i vaccini da soli, negli studi medici, utilizzando soluzioni concentrate fornite da aziende produttrici con autorizzazione FDA. Un'altra particolarità dello studio è il disegno dello studio stesso, che prevedeva il trattamento per 3 anni con iniezioni di mantenimento ogni 2 settimane con estratto acquoso di Ambrosia (*ragweed*) di 20 pazienti volontari adulti (18-55 anni) affetti da rinite allergica o asma lieve. Terminati i 3 anni di trattamento i pazienti sono stati divisi, con procedura randomizzata, in 2 gruppi, di cui uno continuava la immunoterapia di mantenimento per un altro anno, mentre il secondo riceveva un estratto placebo contenente istamina e zucchero caramellato per simulare la reattività al sito di iniezione ed il colore. I pazienti venivano monitorati con il test di provocazione nasale (TPN) comprendente il dosaggio dei mediatori nel lavaggio nasale, e naturalmente con la raccolta dei sintomi in stagione per mezzo di diari. Dopo i tre anni di immunoterapia tutti i 20 pazienti mostravano al TPN una diminuzione degli starnuti e dei mediatori istamina, kinina e TAME (N- α -tosyl-L-arginine methyl ester). Il gruppo che dopo la randomizzazione aveva proseguito l'immunoterapia di mantenimento rimaneva su risposte al TPN molto basse, mentre il gruppo che era passato al placebo aveva risposte chiaramente più marcate, rimanendo tuttavia su valori mediamente

più bassi di quelli basali prima dell'inizio dell'immunoterapia. In contrasto con questa osservazione sta l'analisi dei diari dei sintomi, che non mostrano alcuna differenza tra i due gruppi. Ritengo che questa apparente discordanza, come anche nello studio danese più avanti citato (16), sia dovuta al fatto che gli autori si sono limitati a studiare la risposta sintomatologica al TPN ed i mediatori nel lavaggio nasale limitatamente alla risposta immediata (i lavaggi nasali venivano fatti 10 minuti dopo la somministrazione dell'allergene), mentre non si è valutata la risposta "late" (6-8 ore), sulla quale sappiamo bene che l'immunoterapia è assai efficace.

Durata dell'efficacia dell'ITS nell'asma allergico

Molto interessanti sono i risultati di un altro studio retrospettivo condotto dal gruppo di Stevens ad Anversa, in Belgio (14). Quarantotto soggetti asmatici sottoposti in età pediatrica ad immunoterapia con *Dermatophagoides* sono stati riesaminati a distanza di 7-12 anni dalla cessazione dell'immunoterapia stessa, in comparazione ad un gruppo di 42 soggetti, analogo per età, diagnosi e caratteristiche cliniche della malattia ma non trattati con immunoterapia. L'evoluzione della malattia asmatica si è mostrata generalmente favorevole in entrambi i gruppi, che hanno visto migliorare la sintomatologia rispetto al momento della diagnosi. Ma un'analisi più dettagliata dei quadri clinici svela che mentre nel gruppo ITS il 17% riferiva frequenti attacchi asmatici ed il 25% doveva assumere frequentemente farmaci antiastmatici, nel gruppo di controllo tali percentuali salivano rispettivamente al 57% e 33%. Più precisamente, la frequenza degli attacchi asmatici era 3,5 volte più elevata nei soggetti di controllo che nei soggetti trattati nell'infanzia con immunoterapia. Nonostante ciò, i parametri respiratori al momento del riesame erano nella normalità per entrambi i gruppi (FEV₁ 105% e 98% rispettivamente), dimostrando che un corretto trattamento terapeutico è comunque in grado di tenere sotto controllo la malattia asmatica.

Il gruppo di Bousquet ha analizzato un particolare aspetto della durata dell'efficacia della immunoterapia: la correlazione tra durata dell'immunoterapia e durata dell'efficacia dopo la sospensione (15). Quaranta pazienti asmatici, di età 7-45 anni, erano suddivisi in due gruppi e sottoposti a ITS per *Dermatophagoides* per un periodo di 12-35 mesi (gruppo 1) ed oltre 36 mesi, fino a 5 anni (gruppo 2). Dopo la cessazione dell'immunoterapia, i pazienti erano richiamati ogni 6 mesi per 3 anni, con valutazione dei sintomi asmatici, dei punteggi sintomi/medicazioni e PEF (*peak flow*). Le ricadute dopo la cessazione della ITS erano significativamente più alte nei pazienti trattati per meno di 35 mesi ($p < 0,04$). Erano liberi da ricadute il 52% dei pazienti trattati per più di 36 mesi, contro il 38% di quelli trattati per meno di 35 mesi. Questi autori hanno inoltre effettuato, prima e dopo l'immunoterapia, la titolazione cutanea a diluizioni scalari (*end point*) ed hanno osservato che nei pazienti in cui non vi erano ricadute il titolo era sceso sensibilmente, mentre restava pressoché immutato in quelli con ricadute. Tale test è quindi considerato altamente predittivo per il decorso della malattia asmatica ($p < 0,003$).

Anche l'immunoterapia per epiteli di cane e di gatto è stata oggetto di uno studio multicentrico osservazionale a lungo

termine, condotto in Danimarca (16). Venti bambini e 20 adulti asmatici sono stati sottoposti a immunoterapia per epiteli, sottocutanea ritardo per 3 anni. A distanza di 4-5 anni essi sono stati richiamati per la compilazione di un questionario sulla stato della malattia, alcuni sono stati sottoposti a test di provocazione bronchiale con allergene ed a dosaggio delle IgE e IgG4 nel siero. Dopo 5 anni dalla sospensione 26 soggetti su 30 riportavano ulteriore miglioramento dei sintomi o nessun cambiamento dopo esposizione a cani o gatti, e sempre 26 soggetti su 30 hanno mostrato miglioramento o stabilità della iperreattività specifica, misurata con il test di provocazione bronchiale con istamina. In apparente contrasto con questo dato stanno i risultati dei test di provocazione bronchiale, che hanno mostrato un netto aumento della dose provocativa (PC₂₀) alla fine del ciclo di immunoterapia (quindi diminuita sensibilità) ma una diminuzione a valori di poco superiori a quelli basali dopo i 5 anni di sospensione. La spiegazione di questa apparente incongruenza sta nel fatto che nel test di provocazione bronchiale è stata valutata la sola risposta immediata e non quella "late", che come è noto viene sensibilmente attenuata dalla immunoterapia (17). Un altro dato interessante proviene dal dosaggio delle IgE specifiche, che sia per il gatto che per il cane erano diminuite del 40% dopo ITS e permanevano su questi bassi valori anche dopo i 5 anni, mentre le IgG4 specifiche aumentavano di 8-10 volte al termine della ITS per poi scendere a valori di 2-2,5 volte il basale dopo i 5 anni.

Durata dell'efficacia dopo ITS non-iniettiva (locale nasale e sublinguale)

Come è sotto gli occhi di tutti l'immunoterapia non-iniettiva sta avanzando a grandi passi, ed in molti Paesi Europei, compreso l'Italia, è in atto o è già avvenuto il sorpasso nei confronti della tradizionale immunoterapia sottocutanea. Esistono oggi numerose e convincenti prove della efficacia della immunoterapia locale nasale e sublinguale, scaturite da studi controllati in doppio cieco contro placebo (18, 19, Review), sulla base delle quali le ultime Linee Guida hanno ufficialmente inserito tali forme di immunoterapia come validi strumenti nell'armamentario terapeutico delle malattie allergiche. Essendo questi studi relativamente recenti, soprattutto per la via sublinguale, sono ancora scarsi i contributi scientifici sulla durata dell'efficacia dopo sospensione.

Il gruppo di Canonica e Passalacqua ha riesaminato 20 pazienti sottoposti a ITS locale nasale per *Parietaria* con allergeni in polvere, un gruppo trattato con allergene per 2 anni e l'altro con placebo il 1° anno e allergene il 2° (20). Riesaminati dopo 2 anni di sospensione dell'immunoterapia, questi pazienti hanno mostrato al test di provocazione nasale una persistenza dell'effetto sui sintomi nasali e sulla infiltrazione dei neutrofili, pur osservandosi un certo peggioramento dei sintomi in stagione rispetto a 2 anni prima.

Quest'ultima circostanza è probabilmente da attribuirsi al troppo breve periodo di immunoterapia (1 e 2 anni a seconda dei gruppi) ed al fatto che essa è stata condotta con schema stagionale, mentre per un allergene a lunga impollinazione come la *Parietaria* uno schema perenne avrebbe certamente portato ad efficacia clinica e modificazioni immunologiche più incisive.

Un secondo studio osservazionale è stato condotto dal gruppo Andri dopo immunoterapia locale nasale, sempre con allergeni in polvere e con schema prestagionale, ma questa volta con allergeni di graminacee e della durata di 2-3 anni (21). A distanza di 3-4 anni dalla fine del trattamento ai 22 pazienti è stato richiesto di compilare un questionario sui sintomi e sulla assunzione di farmaci sintomatici durante la stagione pollinica maggio-giugno. Il 54,6% dei pazienti è risultato privo di sintomi, il 27,3% lamentava sintomi minori, mentre il 18,1% aveva ancora sintomi rilevanti. La media complessiva dei *symptom score* era di 105,5 punti, nettamente inferiore a quella rilevata prima della ITS (271,6 punti) ed inferiore anche a quella osservata dopo il primo anno di trattamento (127,2 punti).

Infine un recentissimo studio osservazionale è stato condotto dal gruppo Di Rienzo su pazienti sottoposti a ITS sublinguale per *Dermatophagoides*, riesaminati dopo 4-5 anni (22). Tale studio è stato condotto su 60 bambini, di cui un gruppo di 35 era stato sottoposto ad un ciclo di 4-5 anni di ITS sublinguale, un gruppo di controllo di 25 aveva ricevuto solo terapia farmacologica. Pertanto la durata complessiva dello studio è stata di 10 anni. L'età media era 8,5 anni, il range 3-17, quindi alcuni di loro erano passati all'età adulta al momento del riesame. La sintomatologia al momento della diagnosi iniziale era rinite allergica e/o asma lieve/moderata, con skin prick test e RAST chiaramente positivi (classe 3). A distanza di 4-5 anni dalla cessazione dell'ITS sono stati valutati: gravità della malattia, PEFr (*peak expiratory flow rate*), consumo di farmaci anti-asma. Nel gruppo trattato con ITS sublinguale si è osservata una significativa ($p < 0,001$) riduzione della presenza di asma rispetto al quadro basale, cioè prima dell'ITS, mentre nel gruppo di controllo non trattato non c'era alcuna variazione, ed anche questa differenza era altamente significativa ($p < 0,001$). Anche la differenza tra i due gruppi nel consumo di farmaci era altamente significativa ($p < 0,001$), naturalmente a favore dei trattati. Per quanto riguarda il PEFr, espresso in L/min, si osservava naturalmente un aumento nel corso dei 10 anni, dovuto alla crescita; tuttavia il valore medio era significativamente ($p < 0,01$) superiore nel gruppo trattato con ITS sublinguale. Per quanto riguarda lo sviluppo di nuove sensibilizzazioni, esso si è verificato solo in 5 pazienti nei due gruppi, pertanto non vi era significatività del fenomeno. Anche se condotto in aperto, cioè senza placebo, questo studio dimostra in modo chiaro l'effetto dell'immunoterapia sublinguale nel modificare favorevolmente il decorso della malattia asmatica, e l'indicazione di questa tecnica terapeutica è avvalorata dall'ottimo profilo di sicurezza.

Conclusioni

In un'isola sperduta del Mare del Nord, nel XVIII secolo, alcuni dei rarissimi visitatori, di origine danese, trasmisero un'epidemia di morbillo che colpì gran parte della popolazione dell'isola.

Settant'anni dopo l'episodio si ripeté a causa di visitatori inglesi, ma questa volta la malattia non interessò tutta la popolazione, bensì solo coloro che avevano meno di settant'anni. Questa fu la prima dimostrazione della durata dell'immunità verso agenti infettivi virali, che nel caso del morbillo si estende apparentemente per tutta la vita.

Naturalmente non possiamo aspettarci che l'immunoterapia conferisca un'immunità a così lungo termine. In realtà l'immunoterapia, anche se recentemente si è guadagnata la denominazione di "vaccinazione anti-allergica" (1), non può essere considerata una vaccinazione nel vero senso della parola (= immunoprofilassi attiva, mirante a stabilire uno stato di immunità specifica verso un determinato agente infettante), bensì un'immunomodulazione, inducendo com'è noto iporesponsività linfocitaria verso l'allergene e switch Th2→Th1. Tuttavia gli studi che abbiamo qui riportato, nel loro complesso, dimostrano in modo inequivocabile che l'efficacia dell'immunoterapia perdura a lungo dopo la cessazione, per lo meno per i 4-5 anni trascorsi in tali studi. Le uniche note discordanti riguardano alcuni studi basati su test di provocazione nasale (13) e bronchiale (16) in cui si era valutata la sola risposta immediata e non anche quella "late", che come sappiamo è determinante nel condizionare il quadro clinico e che sappiamo essere sostanzialmente attenuata dall'immunoterapia (17).

Possiamo quindi affermare con sicurezza che l'immunoterapia modifica la storia naturale della malattia allergica e che quindi rappresenta un presidio terapeutico da cui non si può prescindere, soprattutto nelle attuali formulazioni non-iniettive che aggiungono elevata sicurezza e gradimento da parte del paziente. Ma vi è un ultimo aspetto, non certo ultimo per importanza, che dovrebbe rafforzare l'orientamento prescrittivo verso l'immunoterapia, quello della farmaco-economia. Per inquadrare le dimensioni del problema, si pensi che negli USA nel 1990 i costi diretti e indiretti dell'asma erano superiori 6 miliardi di dollari, con una media di giorni lavorativi persi pari a 11,7 giorni a persona, mentre in Italia il costo dell'asma nel 1992 è stato di Euro 1.387 milioni, di cui il 67% riferito a costi diretti e il 33% a giornate lavorative perse (23).

Per quanto riguarda la rinite allergica, nel 1996 negli USA essa interessava il 7,7% della popolazione, con un costo medico diretto totale di 3,4 miliardi di dollari, di cui il 51,9% per visite ambulatoriali ed il 46,6% per farmaci, di cui 51% antistaminici di 2ª generazione, 25% steroidi nasali, 5% antistaminici di 1ª generazione (24). E' evidente che l'immunoterapia specifica, qualora fosse molto più praticata di quanto non sia oggi, potrebbe migliorare sostanzialmente oltre che la salute e la qualità della vita dei pazienti allergici anche i conti della sanità pubblica. Certamente ciò andrebbe a toccare gli interessi di alcune potentissime multinazionali del farmaco che non resterebbero inerti, ma questo non era previsto dal giuramento di Ippocrate!

Bibliografia

1. Bousquet J, Lockey RF, Malling H-J (Eds). WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy (Suppl)* 1998; 44(53):1-42.
2. Broder I, Higgins MW, Matheus KP, Keller JB. Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community, Tecumseh, Michigan. *J Allergy Clin Immunol* 1974;54:100-110.
3. Smith JM. A five-year prospective survey of rural children with asthma and hay fever. *J Allergy* 1971;47:23-30.
4. Greisner WA, Settupane RJ, Settupane GA. Natural history of hay fever: a 23-year follow-up of college students. *Allergy Asthma Proc* 1998;19(5):271-275.
5. Settupane RJ, Settupane GA. IgE and the allergy-asthma connection in the 23-year follow-up of Brown University students. *Allergy Asthma Proc* 2000;21(4):221-225.
6. Greisner WA, Settupane RJ, Settupane GA. The course of asthma parallels that of allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc* 2000;21(6):371-374.
7. Settupane GA, Greisner WA, Settupane RJ. Natural history of asthma: a 23-year follow up of college students. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84(5):499-503.
8. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N (Eds.). Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. ARIA Workshop report. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5 Suppl):147-334.
9. Mosbech H, Østerballe O. Does the effect of immunotherapy last after termination of the treatment? *Allergy* 1988;43:523-529.
10. Eng PA, Reinhold M, Gnehm HPE. Long-term efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002;57:306-312.
11. Ariano R, Kroon AM, Canonica GW, Passalacqua G. Long-term treatment with allergoid immunotherapy with Parietaria. Clinical and immunologic effects in a randomized, controlled study. *Allergy* 1999;54:313-319.
12. Jacobsen L, Nüchel Petersen B, Wihl JA, Løwenstein H, Ipsen H. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from long-term (6-year) follow-up. *Allergy* 1997; 52:914-920.
13. Naclerio RM, Proud D, Moylan B, Balcer S, Freidhoff L, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Creticos PS, Hamilton R, Norman PS. A double-blind study of the discontinuation of ragweed immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:293-300.
14. Cools M., Van Bever H., Weyler JJ, Stevens WJ. Long-term effects of specific immunotherapy, administered during childhood, in asthmatic patients allergic to either house-dust mite or to both house-dust mite and grass pollen. *Allergy* 2000; 55:69-73.
15. Des Roches A, Paradis L, Knani J, Dhivert H, Chanez J, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996; 51:430-433.
16. Hedlin G, Heilborn H., Lilija G, Norrind K, Pegelow K-O, Schou C, Løwenstein H. Long-term follow-up of patients treated with a three-year course of cat or dog immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96:879-885.
17. Van Bever HP, Wim JS. Evolution of the late asthmatic reaction during immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:141-146.
18. Falagiani P. Intranasal immunotherapy. *Allergy* 1999; 54(58 Suppl):53-55. Review.
19. Passalacqua G, Canonica GW. Allergen-specific immunotherapy for respiratory allergy. *BioDrugs* 2001; 15(8):509-519. Review
20. Passalacqua G., Albano M., Pronzato C, Riccio M., Scordamaglia A, Falagiani P, Canonica GW. Long-term follow-up of nasal immunotherapy to Parietaria: clinical and immunological effects. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:904-908.
21. Andri L, Falagiani P. Symptomatic relief after grass nasal immunotherapy: lasting efficacy after 4-5 years. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2003, in press.
22. Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003;33:206-210.
23. Guglieri A, Mazzei L. Il vaccino antiallergico. *Centro Studi Assobiomedica* 2003(gennaio);n°15:p.1-15
24. Law AW, Reed SD, Sundry JS, Schulman KA. Direct costs of allergic rhinitis in the United States: Estimates from the 1996 medical Expenditure Panel Survey. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:296-300.

LA MARCIA ALLERGICA: COME OSTACOLARLA

CRISTOFORO INCORVAIA* - NICOLA FUIANO° - FABIO NITTI*

* Unità di Allergologia/Reumatologia, Istituti Clinici di Perfezionamento, Milano
° Ambulatorio di Pediatria, San Severo

RIASSUNTO

La marcia allergica è l'espressione clinica della storia naturale dell'atopia, che prevede l'evoluzione dalla dermatite atopica, dominante nei primi anni di vita, verso le allergopatie respiratorie, con rinite e asma. Alla marcia concorre il formarsi delle specificità allergeniche, con cui gli anticorpi IgE, presenti in abbondanza nella dermatite atopica, interagiscono sempre maggiormente con gli allergeni ambientali, inizialmente alimentari e poi respiratori, causando un aumento progressivo del numero di sensibilizzazioni. Impedire l'inizio della marcia, cioè operare una prevenzione primaria, è oggi un obiettivo poco realistico, mentre sono disponibili strumenti terapeutici per ostacolarla e possibilmente arrestarla. Tra questi, lo studio ETAC ha dimostrato che il trattamento con un antistaminico di recente generazione, cetirizina, si è associato a una probabilità significativamente minore di sviluppare asma nei sottogruppi di bambini sensibilizzati a acari della polvere e a graminacee (ma non nel gruppo totale) rispetto ai bambini trattati con placebo.

L'immunoterapia specifica (ITS) è il trattamento elettivo per modificare il corso naturale della malattia allergica. Già nel 1968 Johnstone & Dutton avevano dimostrato che l'evoluzione da rinite ad asma si verificava nel 28% dei bambini trattati con ITS e nel 78% di quelli trattati con placebo. Uno studio recente multicentrico (PAT, Preventive Allergy Treatment) ha confermato in modo significativo l'efficacia della ITS nel prevenire a lungo termine lo sviluppo di asma nei bambini. Altri studi hanno dimostrato l'efficacia della ITS nel prevenire lo sviluppo di nuove sensibilizzazioni allergeniche, influenzare la storia naturale della malattia allergica anche dopo l'interruzione del trattamento (in base ai suoi effetti tolerogenici sul sistema immunitario). Rimane da dimostrare un effetto preventivo attuato già in fase precoce, e quindi sul bambino con dermatite atopica senza sintomi respiratori.

PAROLE CHIAVE

Marcia allergica - Dermatite atopica - Rinite - Asma - Terapia farmacologica - Immunoterapia specifica.

Not. Allergol. 2002; 21: 173-177

Definizione e caratteristiche

La definizione "marcia allergica" si riferisce alla storia naturale dell'atopia e in particolare al coinvolgimento progressivo dei diversi organi bersaglio con il passare degli anni. Tale marcia segue solitamente un percorso definito, che inizia precocemente (anche nei primi mesi di vita) a livello cutaneo, con la dermatite atopica, e a volte a livello gastrointestinale, per poi raggiungere l'apparato respiratorio con manifestazioni rinitiche e asmatiche (1).

Un buon esempio di marcia può essere fornito dall'osservazione di una casistica pediatrica a San Severo in Puglia formata da 85 soggetti con dermatite atopica, 48 maschi e 37 femmine, di età compresa tra 4 mesi e 18 anni: nella fascia fino a 3 anni di età si osserva una prevalenza dell'evoluzione da dermatite atopica a rinite, che poi decresce progressivamente nelle fasce successive mentre si assiste a un parallelo incremento dei casi di asma (Figura 1). Un elemento determinante per la marcia è ovviamente la sensibilizzazione agli allergeni, indicata dalla positività dei prick test, che come si vede dalla Figura 2 sale vertiginosamente con l'aumentare dell'età; nel bambino più piccolo i prick test per i comuni allergeni ambientali possono essere negativi, nonostante elevati livelli di IgE totali e del resto in questa fase della vita vari altri fattori possono sostenere un ruolo patogenetico (2), mentre successivamente il meccanismo IgE-mediato assume importanza sempre maggiore. Un aspetto ulteriore è l'aumento del numero di sensibilizzazioni, che tende a incrementare con l'età: la monosensibilizzazione è la norma fino a 3 anni di vita, ma diventa di rara osservazione a 18 anni (Figura 3).

Il terreno atopico

La premessa fondamentale per la marcia è costituita dalla presenza di atopia, definita nella recente revisione della nomenclatura allergologica come "una tendenza familiare o

Figura 1: Frequenza di rinite, sinusite e asma nelle diverse fasce d'età

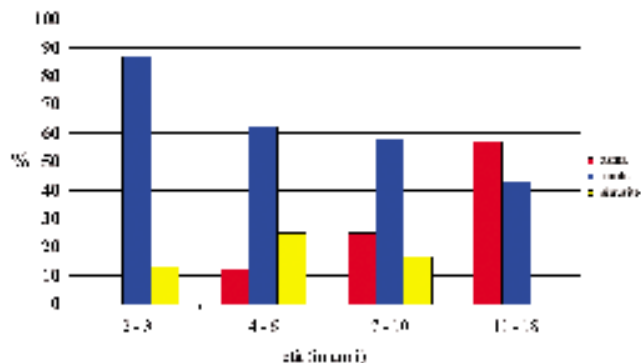


Figura 2: Positività ai prick test con allergeni ambientali nelle diverse fasce d'età

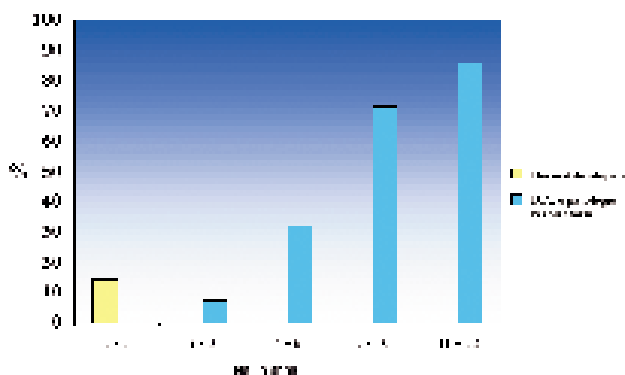
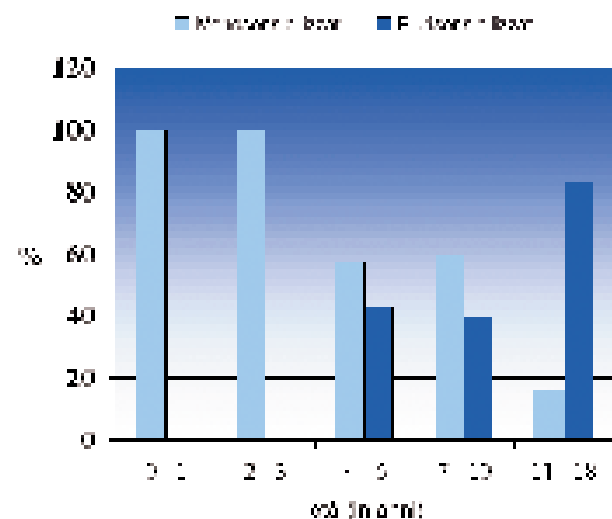


Figura 3: Incremento delle plurisensibilizzazioni nelle diverse fasce d'età



personale a produrre anticorpi IgE in risposta a basse dosi di allergeni, solitamente proteine, e a sviluppare sintomi tipici quali asma, rinocongiuntivite e eczema/dermatite” (3). Questa definizione, diversamente da altre presenti nel documento, che si discostano da idee precedenti, non differisce sostanzialmente dal concetto (ben presente a ogni allergologo italiano) espresso dalla Scuola Allergologica di Firenze di Ricci e Romagnani, dell’atopia come “produzione elevata e persistente di anticorpi IgE”.

Le malattie atopiche hanno oggi grande importanza, dato l’aumento progressivo della loro prevalenza che secondo i dati più recenti ha raggiunto il 10-20% della popolazione mondiale. Ne consegue che esse assorbono grandi risorse e hanno costi sociali molto elevati, e ciò attribuisce estremo interesse alle strategie di prevenzione.

Queste possono esercitarsi parzialmente in fase pre-natale (4) ma soprattutto nella fase neonatale, che comporta l’inizio dell’esposizione agli allergeni ambientali. Tra questi, esercitano un ruolo dominante gli alimenti, la cui introduzione nella dieta del bambino dovrebbe essere attentamente sorvegliata. Per esempio, è stato dimostrato che la sensibilizzazione all’uovo all’età di un anno si associa allo sviluppo di sintomi respiratori ad allergeni inalanti all’età di tre anni (5). Al contempo, l’adozione di misure preventive quali l’evitare alimenti diversi dal latte materno per i primi sei mesi di vita si è rivelata capace di diminuire la frequenza di manifestazioni atopiche (6), sebbene altri studi abbiano riportato risultati contrastanti. L’esposizione ad allergeni inalanti ambientali sembrerebbe di analogo importanza, anche se dati recenti hanno complicato il problema: è stato infatti osservato in Svezia che nei bambini esposti fin dalla nascita ad animali domestici c’era una diminuzione della frequenza di sensibilizzazione a gatti e cani e anche una successiva riduzione della prevalenza di atopia (7).

Gli ostacoli da frapporre alla marcia

E’ possibile impedire l’inizio della marcia?

La prevenzione delle malattie viene classicamente suddivisa in primaria, secondaria e terziaria. Per l’atopia la prevenzione primaria, cioè la capacità di impedire che la marcia cominci, è teoricamente attuabile, e come abbiamo visto in precedenza in alcuni casi è stata realizzata, ma è difficilmente proponibile su larga scala sia per la difficoltosa applicabilità alla pratica pediatrica quotidiana dei modelli degli studi controllati sia per i pesanti oneri economici. Alcune semplici misure possono nondimeno essere attuate nei bambini a rischio, identificabili anche solo in base alla familiarità positiva: tra queste l’allattamento materno, la non esposizione al fumo di sigaretta, le misure ambientali per ridurre la carica allergenica (8). Per quanto riguarda l’ultimo punto non può essere infatti attualmente raccomandabile, nonostante gli studi citati sul valore protettivo dell’esposizione ad animali domestici, consigliare ai genitori di bambini a rischio di affollare la casa di cani e gatti.

Come rendere difficoltosa, e possibilmente arrestare, la marcia...

Le possibilità maggiori sono quindi quelle di prevenzione secondaria e terziaria, cioè di ostacolare la marcia lungo il suo tragitto.

Gli strumenti a disposizione sono ancora il controllo degli allergeni ambientali, i farmaci e l'immunoterapia specifica. Il controllo degli allergeni alimentari appare in grado di influenzare la storia naturale dell'allergia, dato che l'eliminazione dell'alimento responsabile spesso si associa a una scomparsa delle reazioni allergiche (9), e ciò viene confermato anche dal fatto che invece l'ipersensibilità verso alimenti difficilmente eliminabili perché ubiquitari, come per esempio l'arachide negli Stati Uniti, tende a persistere (10). Non esiste comunque dimostrazione che l'eliminazione degli alimenti impedisca la successiva sensibilizzazione agli allergeni inalanti. Per quanto concerne questi ultimi, l'efficacia delle misure di controllo ambientale è molto discussa anche riguardo alla sintomatologia clinica (11) e comunque non ci sono dati su un eventuale effetto sulla storia naturale.

... con farmaci

Disponiamo invece di studi sulla capacità di farmaci e immunoterapia specifica di interferire con la marcia allergica. Il noto studio ETAC (Early Treatment of the Atopic Child) ha esaminato con un modello randomizzato in doppio cieco contro placebo un ampio gruppo di bambini con dermatite atopica per valutare la capacità dell'antistaminico di seconda generazione cetirizina di prevenire lo sviluppo di asma (12). I risultati dello studio, condotto per 18 mesi con un follow-up della stessa durata, sono stati parziali, dato che non si è osservata una differenza significativa nella prevalenza cumulativa di asma tra il gruppo trattato con il farmaco e il gruppo trattato con placebo, tuttavia è stata rilevata una probabilità significativamente minore di sviluppare asma nei sottogruppi di bambini sensibilizzati a acari della polvere e a graminacee, che per questi ultimi si è protratta fino al termine del follow-up. Ci si potrebbe chiedere per quale meccanismo un antistaminico, che ha un'indubbia attività terapeutica nella dermatite atopica, possa ostacolare lo sviluppo di asma. Gli autori ipotizzano che l'attività antinfiammatoria di cetirizina, dimostrata sul reclutamento di eosinofili e sull'espressione delle molecole di adesione (13), possa essere alla base di tale effetto, tuttavia ammettono che il fenomeno maggiormente correlato all'alterazione del corso naturale dell'atopia è la perdita o la diminuzione di sensibilità agli allergeni, su cui i farmaci non hanno alcuna potenzialità di azione.

... con immunoterapia

Questa potenzialità è invece pienamente riconosciuta all'immunoterapia specifica, che è l'unico trattamento capace di agire sulle cause dell'allergia (14). Deve essere precisato che la capacità preventiva dell'immunoterapia specifica può essere attualmente valutata nell'impedire l'evoluzione da rinite ad asma e nell'opporci alla plurisensibilizzazione agli allergeni inalanti, ma non nell'impedire il passaggio da dermatite atopica ad asma. Infatti la dermatite atopica è stata a lungo considerata addirittura una controindicazione all'immunoterapia specifica e solo ora si sta iniziando a utilizzare questo trattamento, che trova la sua applicazione ideale nei soggetti sensibilizzati agli acari della polvere. Tuttavia, i dati provenienti da esperienze controllate sono ancora troppo scarsi (15) e vi è la necessità di condurre studi randomizzati di ampie dimensioni per poter porre questa importante indicazione.

È invece disponibile una letteratura scientifica sulla capacità dell'immunoterapia di impedire l'evoluzione della rinite verso l'asma. In uno studio condotto su 210 bambini seguiti fino all'età di 16 anni e pubblicato nel 1968 Johnstone e Dutton dimostrarono che la frequenza di asma al termine del periodo di osservazione era il 28% tra i soggetti trattati con immunoterapia ma era il 78% tra i trattati con placebo (16). Recentemente è stato condotto in Europa uno studio multicentrico, denominato PAT (Preventive Allergy Treatment) study, che ha arruolato 205 bambini di età compresa tra 6 e 14 anni con oculorinite da polline di graminacee o di betulla, randomizzati a ricevere per tre anni immunoterapia specifica oppure terapia farmacologica (17). Al termine del trattamento nel gruppo di soggetti che avevano ricevuto l'immunoterapia specifica si è osservata una frequenza di sintomi asmatici significativamente minore ($p < 0.05$, O.R. 2.52) rispetto al gruppo trattato solo con farmaci.

Altri dati emergono in relazione alla capacità dell'immunoterapia di prevenire le polisensibilizzazioni, di cui abbiamo già notato l'importanza nella storia naturale dell'allergia valutando la casistica pediatrica di San Severo, che peraltro conferma dati già noti anche per l'Italia (18): un primo studio del gruppo di Bousquet ha dimostrato che in una popolazione di bambini monosensibilizzati all'acaro della polvere tutti quelli non trattati con immunoterapia sviluppavano nuove sensibilizzazioni verso pollini, peli di animali o micofiti mentre l'entità del fenomeno era circa dimezzata nei trattati con immunoterapia con estratto di dermatofagoidi (19). Tale osservazione è stata recentemente confermata sia da un ampio studio retrospettivo che ha esaminato circa 8500 pazienti monosensibilizzati trattati con immunoterapia o con farmaci, in cui si è osservata una differenza altamente significativa nella frequenza di polisensibilizzazione, più elevata nei trattati con farmaci (20), sia in uno studio prospettico condotto su 134 bambini monosensibilizzati, che ha riportato una frequenza di polisensibilizzazione del 24% nei trattati con immunoterapia rispetto al 67% nei trattati solo con farmaci (21).

Questa azione preventiva sulla polisensibilizzazione è di particolare importanza, dato che quando l'ipersensibilità si allarga a un numero elevato di allergeni le potenzialità terapeutiche anche della stessa immunoterapia specifica diminuiscono (22). Un'altra osservazione di fondamentale importanza è relativa alla capacità dell'immunoterapia specifica di agire anche dopo la sua sospensione (23).

Studi del tutto recenti hanno dimostrato che dopo trattamento sia per via sottocutanea (24) sia per via sublinguale (25) il buon controllo della sintomatologia allergica persiste per periodi anche molto prolungati.

Questa capacità è strettamente legata agli effetti dell'immunoterapia specifica sul sistema immunitario e in particolare sui linfociti, che vengono orientati verso il fenotipo Th1 e quindi verso la tolleranza agli allergeni (26, 27).

Conclusioni

Arrestare o almeno ostacolare la marcia allergica dovrebbe essere uno scopo primario della terapia delle allergopatie. Sebbene alcuni dati indichino una possibile attività in tal senso anche di terapie farmacologiche, l'immunoterapia specifica è il trattamento che sia per le potenzialità teoriche relative al suo

modo di azione sia per i dati scientifici già disponibili ha le caratteristiche ideali per tale tipo di approccio. E' necessario ampliare le esperienze con ulteriori studi, da attuare anche in fasi precoci di sensibilizzazione, per arricchire le conoscenze sull'attività preventiva dell'immunoterapia ai diversi livelli di intervento.

Bibliografia

- 1) Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, et al. - Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years. *Clin Exp Allergy* 1998;28:965-70.
- 2) Giannetti A - Eczema atopico o dermatite atopica. In Zanussi C (ed): *Trattato italiano di Allergologia. Selecta Medica, Pavia* 2002:806-814.
- 3) Johansson SGO, Hourihane J, O'B, Bousquet J, et al. - Position paper. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-824.
- 4) Warner JA, Jones AC, Miles EA, et al. - Prenatal origins of asthma and allergy. *Ciba Found Symp* 1997;206:220-228.
- 5) Nickel R, Kulig M, Forster J, et al. - Sensitization to hen's egg at the age of 12 months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:613-617.
- 6) Bruno G, Giampiero PG, Businco L - Results of a multicentric study for the prevention of atopic allergy: 48 months of follow up. *Minerva Pediatr* 1996;48:413-419.
- 7) Ronmark E, Jonsson E, Platts-Mills T, et al. - Incidence and remission of asthma in schoolchildren: report from the obstructive lung disease in northern Sweden studies. *Pediatr* 2001;107:37-41.
- 8) Wahn U - What drives the allergic march? *Allergy* 2000;55:591-599.
- 9) Bock SA, Atkins FM - Patterns of food hypersensitivity. *J Pediatr* 1990;54:561-567.
- 10) Bock SA, Atkins FM - The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:900-904.
- 11) Sheikh A, Hurvitz B, Sibbald B, et al. - House dust mite barrier bedding for childhood asthma: randomised placebo controlled trial in primary care. *BMC Fam Pract* 2002;3:12-17.
- 12) Warner JO, for the ETAC Study Group - A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months treatment and 18 months post-treatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:929-937.
- 13) Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce GP, et al. - Cetirizine reduces inflammatory cell recruitment and ICAM-1 expression on conjunctival epithelium both in early and late phase reaction after specific allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:612-618.
- 14) WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutical vaccines for allergic diseases. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ (eds). *Allergy* 1998;53 (suppl. 54).
- 15) Mastrandrea F - Immunotherapy in atopic dermatitis. *Expert Opin Invest Drugs* 2001;10:49-63.
- 16) Johnstone DE, Dutton A - The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children - a 14-year study. *Pediatrics* 1968;42:793-802.
- 17) Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, et al. - Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-Study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-256.
- 18) Silvestri M, Rossi GA, Cozzani S, et al. - Age-dependent tendency to become sensitized to other classes of aeroallergens in atopic asthmatic children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:335-340.
- 19) Des Roches A, Paradis L, Menardo JL, et al. - Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:450-453.
- 20) Purello D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, et al. - Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1295-1302.
- 21) Pajno GB, Barberio G, De Luca F, et al. - Prevention of new

sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1392-1397.

22) Adkinson NF Jr, Eggleston PA, Eney D, et al. - A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997;336:324-327.

23) Passalacqua G, Canonica GW - Long-lasting clinical efficacy of allergen specific immunotherapy. *Allergy* 2002;57:275-276.

24) Eng PA, Reinhold M, Gnehm HPE - Long-term efficacy of pre-seasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002;57:306-312.

25) Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, et al. - Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy* 2003;33:206-210.

26) Ebner C, Siemann U, Bohle B, et al. - Immunological changes during specific immunotherapy of grass pollen allergy: reduced lymphoproliferative responses to allergen and shift from Th2 to Th1 in T-cell clones specific for Phl p 1, a major grass pollen allergen. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1007-1015.

27) Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. - Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-475.

DERMATITE ALLERGICA DA CONTATTO AI COLORANTI DISPERSI

FRANCESCA GIUSTI - STEFANIA SEIDENARI

Clinica Dermatologica - Università di Modena e Reggio Emilia

RIASSUNTO

Tra i numerosi coloranti per tessuto i più frequentemente responsabili di reazioni allergiche da contatto sono quelli appartenenti al gruppo dei dispersi. Le segnalazioni di casi di sensibilizzazione ai coloranti tessili sono in aumento, ma non è nota la reale incidenza del problema. La diagnosi di dermatite da coloranti per tessuto comporta, infatti, numerose difficoltà. L'indagine anamnestica è, in genere, di modesto aiuto e le manifestazioni cliniche possono essere atipiche. Scarse sono le indicazioni bibliografiche e le informazioni merceologiche sugli allergeni; alcuni coloranti non sono elencati nel Color Index o mancano di formula chimica nota oppure hanno differenti nomi commerciali. I test diagnostici di routine sono poi eseguiti solo con i dispersi e può essere difficile verificare la rilevanza delle positività riscontrate ai patch test.

A Modena i coloranti dispersi sono stati inclusi nella serie standard per patch test già dal 1988, consentendo così di disporre di un'ampia casistica sull'argomento, basata sullo studio di circa 15500 pazienti. In questo articolo vengono riportati i dati riguardanti la prevalenza della sensibilizzazione ai coloranti dispersi, confrontando i nostri dati attuali con quelli ottenuti nei nostri studi precedenti e quelli esistenti in letteratura; vengono inoltre fornite informazioni circa la frequenza e le caratteristiche dell'allergia da contatto ai coloranti tessili.

PAROLE CHIAVE

Coloranti tessili - Dispersi - Dermatite allergica da contatto - Patch test - Rilevanza.

Not. Allergol. 2002; 21: 178-182

La maggior parte dei casi segnalati di dermatite da contatto da capi di abbigliamento è da attribuire ai coloranti utilizzati per tingere le fibre tessili. Questi sono classificati in base al compor-

tamento tintoriale e alle condizioni di applicazione (coloranti acidi al cromo, premetallizzati, diretti, allo zolfo, azoici a sviluppo su fibra) o in base alla composizione chimica (coloranti a pigmento speciali, a legante resinoso, a tino, basici, acidi, reattivi). A ciascun gruppo tintoriale appartengono classi differenti di composti chimici e viceversa. Gran parte dei coloranti per tessuto è compresa nel Color Index, riferimento enciclopedico edito dall'American Association of Textile Chemists e dalla British Society of Dyers and Colourists, che elenca le sostanze impiegate per tingere tessuti, carta, alimenti e cuoio.

I coloranti tessili più frequentemente sensibilizzanti appartengono al gruppo dei dispersi (Disperso arancio 3, Disperso blu 124, Disperso blu 106, Disperso giallo 3, Disperso rosso 1). Sono costituiti da strutture cromogene prive di gruppi polari solubilizzanti, per cui in acqua si disperdono, ma non si sciolgono; formano legami poco stabili con le fibre sintetiche, sono liposolubili e facilmente assorbiti attraverso la cute. Il colorante viene trasferito dal tessuto alla cute, in genere per contatto diretto, soprattutto nelle aree di frizione, ma può talvolta passare attraverso un indumento sottostante. La sudorazione, la frizione e il sovrappeso rappresentano fattori favorevoli alla sensibilizzazione. La dermatite da coloranti per tessuto si osserva, infatti, più frequentemente in donne di età superiore ai 40 anni, in sovrappeso e con iperidrosi ascellare.

Le segnalazioni di casi di sensibilizzazione ai tessuti sono in aumento, tuttavia non è nota la reale dimensione del problema (1-11).

La diagnosi di dermatite da coloranti tessili comporta numerose difficoltà. L'indagine anamnestica è, infatti, di modesto aiuto, in quanto i pazienti non sono generalmente in grado di attribuire la dermatite all'uso di particolari capi di vestiario, anche se, in uno studio condotto su 100 soggetti sensibilizzati ai coloranti dispersi, il 53% segnalava reazioni di "intolleranza" agli indumenti (3). Il quadro clinico della dermatite può essere aspecifico o atipico (5-9). I casi occupazionali presentano lesioni eritemato-desquamative ragadizzate o di tipo disidrosico, localizzate prevalentemente alla superficie dorsale delle mani e agli avambracci. Nelle forme extraprofessionali sono interessati i pilastri ascellari, le pieghe flessorie degli arti, i polsi, il collo e la superficie interna delle cosce. Le lesioni possono essere eritemato-papulose con desquamazione pitiriasica, a tipo eczem-prurigo, iperpigmentate o eritemato-edematose a margine figurato.

A complicare la diagnosi di allergia da contatto ai tessuti contribuiscono anche le scarse indicazioni bibliografiche e merceologiche sugli allergeni, oltre al fatto che i coloranti non sono tutti elencati nel Color Index o con formula chimica disponibile e possono avere più nomi commerciali.

Test predittivi per i coloranti tessili non vengono eseguiti e, tranne che in Italia, Portogallo e America del Nord, nelle serie standard per patch test non sono stati finora inseriti i dispersi. I dati esistenti in letteratura sulla prevalenza della sensibilizzazione da contatto ai coloranti dispersi si riferiscono per lo più a studi condotti sulla popolazione italiana (3, 12-15). Solo recentemente è aumentato l'interesse verso tali allergeni da contatto e in paesi quali Israele e Canada è stato dimostrato che la dermatite allergica da contatto ai dispersi è più frequente di quanto si ritenesse in passato (16, 17). Anche nella popolazione tedesca e austriaca si è osservata un'elevata frequenza di sensibilizzazione ai Dispersi blu 106 e 124 (18). I coloranti Dispersi blu in particolare sono stati eletti, nel 2000, "allergeni dell'anno" (19). Alcuni casi di dermatite da coloranti tessili possono sfuggire alla diagnosi per la mancata disponibilità nelle serie per patch test di altri coloranti oltre ai dispersi (20-23).

Risulta, inoltre, impegnativo verificare la rilevanza delle positività riscontrate ai test epicutanei attraverso l'estrazione del colorante dal tessuto e la sua identificazione (cromatografia su strato sottile, risonanza magnetica, spettroscopia a infrarossi). Occorre anche considerare che i dispersi usati per la testificazione spesso non sono puri ed è perciò difficile stabilire correlazioni conclusive con i risultati dei test.

Presso la Clinica Dermatologica di Modena i coloranti dispersi sono stati inclusi nella serie standard per patch test già dal 1988, consentendoci così di disporre di un'ampia casistica sull'argomento, basata sullo studio di circa 15500 pazienti (3, 12, 13). Fra 2752 soggetti, sottoposti a test epicutanei per sospetta dermatite allergica da contatto dal 1987 al 1990, abbiamo identificato 100 pazienti positivi ai dispersi, di cui 82 donne e 18 uomini, di età compresa tra 3 e 78 anni (3). Il 24% di tali pazienti risultava sensibilizzato solo ai dispersi e il 14% ad un unico colorante.

In un successivo studio su 6203 pazienti, testati consecutivamente nel periodo 1990-1995, abbiamo indagato le reazioni crociate tra 6 coloranti azoici inclusi nella nostra serie standard e la parafenilendiamina (PPD) (12). Erano sensibilizzati ad almeno uno dei coloranti impiegati 236 soggetti: 107 al Disperso arancio 3, 104 al Disperso blu 124, 76 al p-aminoazobenzene, 67

al Disperso rosso 1, 42 al Disperso giallo 3 e 31 al para-dimetilaminoazobenzene. Co-sensibilizzazioni a PPD erano presenti nella maggior parte dei pazienti positivi al Disperso arancio 3 (66%) e al p-aminoazobenzene (75%) e solo nel 16% di quelli sensibilizzati al Disperso blu 124.

Abbiamo individuato pertanto nella nostra popolazione due sottogruppi: soggetti sensibili al Disperso arancio 3 e soggetti sensibili al Disperso blu 124.

Nei primi, caratteristiche prevalenti erano il coinvolgimento delle mani, l'esposizione professionale e l'intolleranza alle tinture per capelli, la frequente cross-reattività con PPD, p-aminoazobenzene e p-dimetilaminoazobenzene. Nella sottopopolazione dei sensibili al Disperso blu 124 si osservavano, invece, l'interessamento delle pieghe, la frequente rilevanza clinica dei risultati del patch test e un'anamnesi positiva per intolleranza ai tessuti.

Dal gennaio 1996 al dicembre 2000 abbiamo sottoposto a patch test con 7 diversi azo-coloranti 6478 soggetti con sospetta dermatite allergica da contatto e abbiamo osservato reazioni positive in 437 soggetti (6.7%) (13). I dispersi più allergizzanti nella nostra casistica sono risultati il Disperso blu 106 (196 casi) e il Disperso blu 124 (193 casi). L'allergia da contatto a tali coloranti è stata frequentemente riportata in letteratura, per lo più associata all'utilizzo di capi in velluto sintetico scuro (24). In uno studio recente condotto in Germania, 3-3.5% dei testati presentava risposte positive ai Dispersi blu 106 e 124 (18). È stato dimostrato un alto grado di cross-reattività tra i due suddetti coloranti, legato alla loro somiglianza strutturale. Essi, infatti, dal punto di vista della struttura chimica, differiscono solo per la presenza di un gruppo acetato (25). Tuttavia, in circa 2/5 dei nostri pazienti positivi ai coloranti blu non abbiamo rilevato risposte concomitanti al Disperso blu 106 e 124. La *tabella 1* riporta il pattern di cross-reattività tra i diversi dispersi. Sebbene sia frequente come co-sensibilizzante, PPD è considerata un marker inaffidabile di allergia ai coloranti tessili; dai nostri dati emerge che il 73% dei pazienti allergici al Disperso arancio 3 e solo il 13% di quelli positivi ai Dispersi blu reagisce a para-amino sostanze, quali PPD, fenilisopropil-PPD, benzocaina e diaminodifenilmetano.

Tabella 1: Reattività crociata fra coloranti dispersi: numero di risposte positive concomitanti

DB106	DB124	DR1	DG3	DA3	PAAB	PDAAB	
196	142	27	36	36	23	18	DB106
	193	32	37	45	32	21	DB124
		92	25	45	29	14	DR1
			95	28	23	16	DG3
				143	83	46	DA3
					109	48	PAAB
						60	PDAAB

DB106 = Disperso Blu 106; **DB124** = Disperso Blu 124; **DR1** = Disperso Rosso 1; **DG3** = Disperso Giallo 3;
DA3 = Disperso Arancio 3; **PAAB** = Para-aminoazobenzene; **PDAAB** = Para-dimetilaminoazobenzene.

Sensibilizzazione da contatto ai dispersi in età pediatrica

Per quanto riguarda la sensibilizzazione da contatto ai dispersi in età pediatrica, essa è stata finora presa in considerazione in pochi studi (12, 26). Dal 1988 al 1994 su 670 bambini sottoposti a patch test con 39 apteni, comprendenti 6 azo coloranti, abbiamo identificato 21 soggetti (3.1%) che presentavano risposte positive a tali coloranti, in gran parte clinicamente rilevanti (26). Le cosce costituivano la sede preferenziale della dermatite, probabilmente per il frequente utilizzo di materiale sintetico nei pantaloni per bambini.

In uno studio successivo (1990-1995), 23 bambini sono risultati sensibilizzati ad almeno 1 dei 6 coloranti dispersi testati (12). Sia la frequenza di dermatite atopica che quella di risposte positive al Disperso rosso 1 erano più alte nella popolazione in età pediatrica di soggetti reattivi ai coloranti tessili rispetto agli adulti. In particolare, su 23 soggetti ben 19 erano affetti da dermatite atopica e 14 erano sensibilizzati per contatto a DR1, mentre solo 4 erano positivi al Disperso blu 124. I nostri dati attuali, che si riferiscono al periodo 1996-2000, confermano l'elevata prevalenza di dermatite atopica fra i 51 bambini risultati positivi ai dispersi su 1098 soggetti testati (27). Tra i coloranti tessili testati in età pediatrica, il Disperso giallo 3 (33%) è risultato quello più sensibilizzante, seguito in ordine decrescente di frequenza dal Disperso arancio 3 (29%) e Blu 124 (27%). Quest'ultimo ha dato, in proporzione, un minor numero di risposte positive nei bambini rispetto agli adulti, nei quali rappresenta, insieme al Disperso blu 106, il principale allergene. E' possibile che ciò rifletta una differente esposizione ai coloranti in popolazioni di età diversa. Nell'abbigliamento infantile prevalgono, infatti, colori più vivaci, rispetto a quelli impiegati nei capi per adulti, frequentemente tinti di scuro.

Dermatite delle mani e sensibilizzazione ai dispersi

Dagli studi epidemiologici sulla dermatite da contatto da coloranti tessili emerge che le sedi tipicamente ad essa associate sono il collo, le pieghe cutanee, i glutei e la parte interna e anteriore delle cosce, cioè tutte le aree a diretto contatto con i capi di abbigliamento, in cui sono maggiori la frizione e la sudorazione

(3, 4, 11-13, 16, 17). Anche se certamente più comune nei soggetti con esposizione occupazionale ai dispersi, il coinvolgimento delle mani, spesso accompagnato da quello di altre sedi, si osserva anche in ambito extraprofessionale. Uter et al. hanno osservato una dermatite delle mani nel 25% di 86 pazienti sensibilizzati ai dispersi (18), mentre Lazarov et al. hanno riportato una percentuale di interessamento delle mani dell'8.3% in 22 soggetti positivi ai dispersi (16). In uno studio precedentemente condotto su 100 pazienti con allergia da contatto ai dispersi abbiamo notato che le mani erano coinvolte nel 42% dei casi professionali e nel 30% di quelli non occupazionali (3). Le mani sono, inoltre, risultate essere la sede più frequente (35%) anche in 236 soggetti positivi ai dispersi, identificati in uno studio successivo (12). I nostri dati attuali confermano l'elevata frequenza di dermatite delle mani (29.7%) nei pazienti sensibilizzati ai coloranti tessili (28). Nel 90% dei pazienti con dermatite delle mani abbiamo osservato sensibilizzazioni concomitanti ad altri allergeni della serie standard, in particolare nichel, PPD, profumi mix e oleamidopropildimetilamina. Dal momento che in questi casi l'interessamento delle mani poteva dipendere dagli altri co-sensibilizzanti, abbiamo preso in considerazione esclusivamente i 13 soggetti con risposte positive solo ai dispersi. Tra questi abbiamo identificato 3 casi di dermatite allergica da contatto occupazionale, 4 pazienti con un quadro clinicamente suggestivo di dermatite da coloranti tessili e con risposte al patch test di rilevanza corrente o passata, un bambino affetto da dermatite atopica, che riferiva un peggioramento in seguito all'utilizzo di capi sintetici ed infine 5 soggetti con esposizione occupazionale a sostanze irritanti e con una dermatite localizzata unicamente alle mani. In questi ultimi le mani potrebbero costituire un "locus minoris resistentiae", in cui sia l'induzione che l'elicitazione della sensibilizzazione da contatto potrebbero essere favorite dalla ridotta funzione di barriera provocata dall'esposizione ad irritanti. Nei pazienti con dermatite irritativa delle mani, quindi, l'allergia ai dispersi potrebbe risparmiare le sedi classiche e localizzarsi unicamente alle mani.

In conclusione, il nostro studio dimostra che l'allergia da contatto ai coloranti dispersi è in aumento nella nostra popolazione

Tabella 2.: Andamento temporale della reattività ai dispersi nei pazienti con sospetta dermatite allergica da contatto sottoposti a patch test presso il Servizio di Allergologia di Modena dal 1988 al 2000

ANNI	N. PAZIENTI TESTATI	% PZ. POSITIVI	% PZ. POSITIVI A DB106	% PZ. POSITIVI A DB124	% PZ. POSITIVI A DA3	% PZ. POSITIVI A DR1	% PZ. POSITIVI A DG3	% PZ. POSITIVI A PAAB	% PZ. POSITIVI A PDAAB
1988-1990	1607	4.8	/	2.2	1.7	1.8	1.4	/	/
1990-1995	6203	3.8	/	1.6	1.7	1	0.6	1.2	0.4
1996-2000	6478	6.7	3	2.9	2.2	1.8	1.4	1.6	0.9

DB106 = Disperso Blu 106; DB124 = Disperso Blu 124; DR1 = Disperso Rosso 1; DG3 = Disperso Giallo 3;
DA3 = Disperso Arancio 3; PAAB = Para-aminoazobenzene; PDAAB = Para-dimetilaminoazobenzene.

(Tabella 2). Dai nostri dati emerge, inoltre, che anche nei bambini i coloranti tessili devono essere presi in considerazione quali possibili agenti responsabili di allergia da contatto. I Dispersi blu 106 e 124 e il Disperso arancio 3 si sono rivelati

validi apteni da testare per lo screening della sensibilizzazione ai coloranti tessili. E' pertanto consigliabile introdurre tali sostanze nelle serie diagnostiche standard, sia per adulti che per bambini.

Bibliografia

1. Storrs FJ. Dermatitis from clothing and shoes. In Fisher AA (Ed.): *Contact dermatitis. 3rd edition. Philadelphia, Lea & Febiger, 1986, p 283-337.*
2. Fousserau J. Clothing. In Rycroft RJG, Menné T, Frosch Pj, Benezra C (Eds.): *Textbook of contact dermatitis. Berlin: Springer Verlag, 1992, p. 503-14.*
3. Seidenari S, Manzini BM, Danese P. Contact sensitization to textile dyes: description of 100 subjects. *Contact Dermatitis 1991; 24: 253-8.*
4. Doooms-Goossens A. Textile dye dermatitis. *Contact Dermatitis 1992; 27: 321-3.*
5. Pecquet C, Assier-Bonnet H, Artigou C, Verne-Fourment L, Saïag. Atypical presentation of textile dye sensitization. *Contact Dermatitis 1999; 40: 51.*
6. Trattner A, David M. Textile contact dermatitis presenting as lichen amyloidosis. *Contact Dermatitis 2000; 42: 107-8.*
7. Foti C, Elia G, Filotico R, Angelini G. Purpuric clothing dermatitis due to Disperse Yellow 27. *Contact Dermatitis 1998; 39: 273.*
8. Lazarov A, Cordoba M. Purpuric contact dermatitis in patients with allergic reaction to textile dyes and resins. *J Eur Acad Dermatol Venereol 2000; 14: 101-5.*
9. Shah SAA, Ormerod AD. Pigmented purpuric clothing dermatitis due to disperse dyes. *Contact Dermatitis 2000; 43: 360.*
10. Manzini BM, Motolese A, Conti A, Ferdani G, Seidenari S. Sensitization to reactive textile dyes in patients with contact dermatitis. *Contact Dermatitis 1996; 34: 172-5.*
11. Hatch KL, Maibach HI. Textile dye dermatitis. *J Am Acad Dermatol 1995; 32: 631-9.*
12. Seidenari S, Mantovani L, Manzini BM, Pignatti M. Cross-sensitizations between azo dyes and para-amino compound. A study of 236 azo-dye-sensitive subjects. *Contact Dermatitis 1997; 36: 91-6.*
13. Seidenari S, Giusti F, Massone F, Mantovani L. Sensitization to 7 disperse dyes in a patch test population over a 5-year period. *Am J Contact Dermatitis 2002; 13: 101-7.*
14. Balato N, Lembo G, Patruno C, Ayala F. Prevalence of textile dye contact sensitization. *Contact Dermatitis 1990; 23: 111-26.*
15. Lodi A, Ambonati M, Coassini A, Chiarelli G, Mancini LL, Crosti C. Textile dye contact dermatitis in an allergic population. *Contact Dermatitis 1998; 39: 314-5.*
16. Lazarov A, Trattner A, David M, Ingber A. Textile dermatitis in Israel: a retrospective study. *Am J Contact Dermat 2000; 11: 26-9.*
17. Pratt M, Taraska V. Disperse Blue Dyes 106 and 124 are common causes of textile dermatitis and should serve as screening allergens for this condition. *Am J Contact Dermat 2000; 11: 30-41.*
18. Uter W, Geiger J, Lessmann H, Hausen BM. Contact allergy to Disperse Blue 106 and Disperse Blue 124 in German and Austrian patients, 1995 to 1999. *Contact Dermatitis 2001; 44: 173-7.*
19. Storrs FJ. Contact Allergen of the Year: Disperse Blue Dyes. *Am J Cont Dermat 2000; 11: 1-2.*
20. Manzini BM, Donini M, Motolese A, Seidenari S. A study of 5 newly patch-tested reactive dyes. *Contact Dermatitis 1996; 35: 313.*
21. Seidenari S, Manzini BM, Schiavi ME, Motolese A. Prevalence of contact allergy to non-disperse azo dyes for

- natural fibers: a study in 1814 consecutive patients. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 118-22.
22. Manzini BM, Motolese A, Conti A, Ferdani G, Seidenari S. Sensitization to reactive textile dyes in patients with contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 172-5.
23. Sommer S, Wilkinson SM. A series of 3 patients sensitized to reactive dyes during patch testing. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 227-8.
24. Hausen BM. Contact allergy to Disperse blue 106 and blue 124 in black "velvet" clothes. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 169-73.
25. Menezes Brandao F, Hausen BM. Cross reaction between Disperse blue dyes 106 and 124. *Contact Dermatitis* 1987; 16: 289-90.
26. Manzini BM, Ferdani G, Simonetti V, Donini M, Seidenari S. Contact sensitization in children. *Contact Dermatitis* 1998; 15: 12-7.
27. Giusti F, Massone F, Bertoni L, Pellacani G, Seidenari S. Contact sensitization to disperse dyes in children. *Pediatric Dermatology, in stampa*.
28. Giusti F, Mantovani L, Martella A, Seidenari S. The hands as an unsuspected localization of textile dye dermatitis. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 91-5.

INTERVISTA

EAACI OGGI

INTERVISTA AL PROF. PAUL VAN CAUWENBERGE

condotta da PAOLO FALAGIANI

CURRICULUM VITAE

Professor PAUL B. VAN CAUWENBERGE, MD, PhD

Paul Van Cauwenberge, nato il 2 aprile 1949 a Zottegem, Belgio. Sposato, tre figli.

Bachelor in Medical Sciences, Università Statale di Gand, Belgio, 1969

Dottore in Medicina, Università Statale di Gand, Belgio, 1973

Specialista in ORL, 1978

Specialista in Medicina della Riabilitazione, 1988

PhD, Università Statale di Gand, 1989

Assistant, Lecturer, Senior Lecturer, Department of Otorhinolaryngology, Università Statale di Gand, Belgio, 1973-1989

Full Professor of Otorhinolaryngology, Speech Pathology and Audiology, Università Statale di Gand, Belgio, dal 1989-ad oggi

Chairman of the Department of Otorhinolaryngology, Università Statale di Gand, Belgio, dal 1988-ad oggi

Head of the ENT Clinics, Università Statale di Gand, Belgio, dal 1988-ad oggi

Dean of the Medical Faculty, Università di Gand, Belgio, dal 1° ottobre 1999

Member of the Board of Governors dell'Università di Gand, Belgio, dal 1978

Member of the Directory College dell'Università di Gand, Belgio, dal 1996

Member of the Board of Governors dell'Ospedale Universitario di Gand, Belgio, 1987-1989, 1992-1996 e dal 1999.

Member of the Directory College dell'Ospedale Universitario di Gand, Belgio, dal 1999.

Presidente dell'ISIAN, 1979-1982 e 1996-1997

Presidente della Società Belga di Allergologia e Immunologia Clinica, 1989-1993

Presidente della Società Internazionale di Rinologia, 1991-1996

Presidente della Società Europea di ORL pediatrica, 1990-1994

Presidente Fondatore della FIURT, dal 1991 ad oggi
Presidente della Società Europea di Rinologia, 1996-1998

Presidente dell'EAACI, dal 2001

Presidente della Società Internazionale per le Tonsille e Adenoidi dal 1999

Presidente del World Allergy Forum, dal 1999

Co-chairman dell'iniziativa ARIA dell'OMS dal 2000

Chairman of GLORIA (della World Allergy Organization) dal 2000.

Ospite o Visiting Professor presso varie università a livello internazionale: USA, Italia, Cina, Sudafrica.

Attività Editoriali

Editore e Membro di numerosi Comitati Editoriali di riviste ORL e allergologiche internazionali e Referee di numerose riviste specialistiche (allergia, pediatria, farmacoterapia, respiratorie) internazionali

Riconoscimenti - Onorificienze

Membro Onorario di Società Scientifiche Internazionali.

Destinatario di premi e riconoscimenti internazionali

Pubblicazioni

125 lavori riportati nella Web of Science Editor

Editore o Autore di 22 libri scientifici e di 250 capitoli o lavori in libri o in altri giornali

Not. Allergol. 2002; 21: 183-186

Siamo molto onorati di avere l'occasione di intervistare la più importante Autorità allergologica in Europa, il Presidente della Accademia Europea di Allergologia e Immunologia Clinica (EAACI). Questo importante incarico è stato tenuto fin dal maggio 2001 dal Prof. Van Cauwenberge. La bella Parigi ospiterà il prossimo Congresso EAACI

(7-11 giugno 2003): in tale occasione il suo mandato presidenziale passerà nelle mani del Prof. Uhlrich Wahn.

Una prima domanda per il Prof. Van Cauwenberge riguarda la sua esperienza come Presidente dell'EAACI.

Vorremmo conoscere il suo parere al riguardo e quale sia lo "stato di salute" dell'EAACI.

Preferisco, innanzi tutto, rispondere alla ultima parte della domanda.

La salute dell'Accademia è eccellente. Attualmente abbiamo più di tremila membri, cioè un migliaio in più rispetto a due anni fa. Inoltre mille di questi tremila membri sono membri *junior*, cioè di circa trentacinque anni di età e per la associazione è senz'altro un bene avere una popolazione giovane e attiva.

Nei nostri congressi annuali noi siamo più di quattromila: ciò significa che l'Accademia attrae anche persone che non sono ancora associate ma che partecipano ai nostri congressi.

Il bilancio economico è favorevole: possiamo quindi realizzare quanto decidiamo.

Riguardo allo "stato di salute" abbiamo ora 38 Società Nazionali di Allergia e Immunologia Clinica tra i membri della European Academy per cui le prospettive per il futuro sono buone.

Vorrei ora trattare la prima parte della domanda relativa alla mia esperienza come Presidente.

Innanzitutto è stato un periodo molto interessante. In precedenza io ero stato Presidente di altre Società Internazionali (p.e. la Società Europea di Otorinolaringoiatria Pediatrica) ma finora la presidenza dell'EAACI è stata la più importante e la più coinvolgente, sia a causa dell'elevato numero degli associati sia delle numerose iniziative come, ad esempio, congressi annuali, corsi estivi, simposi in differenti Paesi, inoltre i rapporti con l'American Academy e con l'American College. Di conseguenza a week-end alterni io dovevo recarmi in qualche Paese estero per rappresentare l'Accademia o per discutere problemi o per riunioni.

E' stato quindi molto interessante ma anche molto impegnativo. Un problema particolare per la European Academy of Allergology è che la specialità di allergologia non è riconosciuta in tutti i Paesi europei.

In alcune Nazioni europee l'allergologia è una specialità normale come altre specialità. In alcuni Paesi è una superspecializzazione di altre specialità, come ad esempio pneumologia, pediatria, dermatologia, otorinolaringoiatria.

In altri Paesi, incluso il mio, l'allergologia non è riconosciuta come specialità a sé stante: ciò significa che l'allergologia è esercitata da altri specialisti, però senza un riconoscimento ufficiale.

Di conseguenza, quando parliamo di allergologia professionale ciò rende difficile avere un punto di vista in comune.

L'allergologia non è una specialità di organo, ma i problemi allergologici sono presenti in numerose specialità.

Indubbiamente è un problema interessante che, però, a volte è difficile da affrontare.

Noi cerchiamo di fare del nostro meglio e ritengo che siamo sulla strada giusta, però una unificazione è prevedibile soltanto nel futuro.

Noi dedichiamo molte delle nostre attività e delle risorse finanziarie per i soci più giovani.

Molte delle nostre iniziative, che richiedono un impegno finanziario, sono state realizzate per i membri *junior* accordando loro una associazione gratis, fornendo loro supporti finanziari per viaggi, non solo per partecipare ai nostri congressi ma, anche, per altri congressi: abbiamo concesso travel grants a ventimila persone in Europa. Questo è stato un problema molto importante e io spero, anzi ne sono sicuro, che il mio successore continuerà su questo indirizzo.

Uno dei compiti principali dell'EAACI è di effettuare la preparazione e la diffusione delle Linee Guida, come, ad esempio, il recent WHO Position Paper, e il documento ARIA. Quale è la sua opinione sulle Linee Guida?

Personalmente io ritengo che vi siano tre punti discutibili:

1) molti medici le usano in maniera troppo rigida; essi hanno paura di adottare procedure mediche che si discostano dai suggerimenti delle Linee Guida, sostanzialmente le considerano le Tavole della Legge.

2) Tra la prima riunione del gruppo di esperti e la diffusione del documento finale di solito passano due anni che, attualmente, sono un periodo troppo lungo per effettuare un reale aggiornamento.

Non sarebbe invece possibile sostituire le attuali Linee Guida stampate con Linee Guida su Internet che possono essere continuamente aggiornate?

3) La terza questione è un po' "maliziosa". Nelle ultime Linee Guida è stata considerata la rivelazione di un potenziale conflitto di interesse. Per esempio in ARIA, 24 su 37 Esperti del Gruppo risultavano avere relazioni con l'industria farmaceutica, nella loro qualità di consulenti o di destinatari di fondi di ricerca, però non sono stati pubblicati i nomi e il tipo di relazioni (cioè la ditta farmaceutica). Non crede che per una migliore trasparenza questi dati avrebbero dovuto essere pubblicati nel documento?

Innanzitutto concordo con Lei sul fatto che le Linee Guida sono soltanto Linee Guida, cioè suggerimenti e che non debbano essere considerate come Tavole della Legge.

Una delle mie maggiori preoccupazioni è stata proprio quella che le Linee Guida dovessero venire impiegate anche dagli Enti Ufficiali o da Fondazioni Governative o della Sanità in modo da far sì che un certo trattamento divenisse obbligatorio. Non è certo questo che volevamo. Noi volevamo soltanto aiutare i medici generici, che sono quelli in prima linea, dato che essi non possono fare tutto. Questo è il nostro scopo principale, dato che noi siamo esperti in allergologia, fare cioè Linee Guida basate sulla esperienza. Il nostro compito è quello di istruire specialmente i medici generici su come operare. Lo specialista in questo campo ha conoscenze sufficienti e non dovrebbe quindi seguire

le Linee Guida. Io non le considero obbligatorie e non dobbiamo quindi permettere che esse vengano adottate come documenti obbligatori dagli Enti Ufficiali. Concordo pienamente con Lei e mi dispiace che possa sembrare che siano state rese obbligatorie.

Sono soltanto Linee Guida e consigli e niente di più.

La seconda domanda riguarda la pubblicazione. Di solito ci vuole circa un anno per fare una Linea Guida, per prepararla, per riunirsi circa tre volte e finalmente per scriverla, cioè circa un anno ed è difficile stringere i tempi. Penso che richieda tempo perchè i documenti devono essere riletti varie volte e ogni volta risultano perfezionati rispetto ai precedenti. E' quindi difficile abbreviare questo processo. Il secondo periodo è quello che decorre dalla stesura finale alla pubblicazione e, a seconda della rivista, può richiedere da 6 a 12 mesi. Ne risultano quindi, come Lei diceva, due anni per le Linee Guida per area. Però devo sottolineare che Linee Guida per area non provengono dalla European Academy, parecchie richiedono un cochairman, e il Prof. Bousquet è un cochairman, ma questo era un gruppo di Linee Guida indipendente sostenuto dall'OMS, senza rapporti diretti con l'EAACI (*il Position Paper dell'OMS, n.d.r.*).

Molti membri dell'EAACI facevano parte di questo *panel* però non si trattava di una iniziativa presa all'interno dell'EAACI. Per i documenti di area abbiamo avuto il nostro incontro nel dicembre '99 a Ginevra e il documento è stato pubblicato sul *J Allergy Clin Immunol* nel novembre 2001. Concordo con Lei che pubblicheremo sempre di più le Linee Guida su Internet, e potremo così riguadagnare un anno. Vorrei ora aggiungere qualche dato sulle Linee Guida dell'EAACI.

Noi abbiamo vari gruppi di esperti nell'ambito dell'EAACI che hanno come compito di scrivere Position Paper. Questi Position paper vengono redatti in genere nello spazio di un anno e vengono pubblicati abbastanza rapidamente su *Allergy*, come rapporto ufficiale della European Academy. Lo facciamo da dieci anni. Anche tutto questo verrà pubblicato su Internet a partire dal prossimo mese. La European Academy darà nuovi siti internazionali più interattivi e tutti i Position Paper verranno pubblicati là e ciò abbrevierà l'iter operativo.

Parliamo ora del problema della rivelazione degli interessi.

Di solito vengono menzionati per autore i relativi rapporti con le industrie. Non ero al corrente del fatto che nel documento ARIA non fossero state fornite per nome le indicazioni di questi legami. Evidentemente ciò deve essere fatto. Senz'altro quando si tratta di gruppi piuttosto estesi, come i 37 esperti nel caso di ARIA, ritengo che il fatto che vi siano alcuni legami con le industrie farmaceutiche non sia così importante come nel caso che si tratti di piccoli gruppi. Dato l'elevato numero di esperti ci saranno certamente legami con diverse industrie, e differenti farmaci e questo fatto indubbiamente smorzerà l'impatto di certe persone, p.e. sulle Linee Guida. Ma se si dovesse trattare di 8 o 10 esperti potrebbe esserci qualche problema. Però devo riconoscere che, attualmente, fare ricerca basandosi soltanto sugli aiuti ufficiali dei governi e delle università dovrebbe essere piuttosto difficile in Europa. Purtroppo non è sufficiente e la maggior parte dei ricercatori hanno bisogno di aiuti dalle industrie, fatto questo che, attualmente, non può venire evitato.

Certo sono d'accordo con Lei. Vi sono due modi di essere obiettivi: uno è di non avere legami, l'altro di averne parecchi che si controbilanciano reciprocamente.

Sono d'accordo e tanto maggiore è il numero tanto più si controbilanciano.

Parliamo ora della "Continuous Medical Education" (ECM). Quali sono le iniziative dell'EAACI in questo campo?

Attualmente, nell'ambito dell'EAACI abbiamo un comitato speciale e il Prof. Canonica ne è il Presidente ed è rappresentato nel Comitato Esecutivo. In ogni incontro parliamo della situazione della ECM, prendendo in considerazione le iniziative riconosciute dalla ECM europea. Si tratta di un gruppo molto attivo, per cui non vi sono soltanto iniziative europee, ma anche congressi e corsi nazionali e giungono sempre più domande per la ECM.

Devo però sottolineare che ogni Paese è indipendente riguardo alla ECM: il sistema ECM europeo non è ancora obbligatorio. Si possono concedere crediti ECM, però i singoli Paesi sono i responsabili della loro accettazione.

Di solito ciò non rappresenta un problema, sono i singoli Paesi che possono decidere. Il numero delle industrie è in aumento e si raddoppia ogni anno.

Forse il mio compito più importante e, oso dire, il mio maggior successo, è stato quello di far riconoscere l'allergia come malattia importante nel 6° Framework Program della Unione Europea. E' stato un compito particolarmente difficile nel contattare la gente, cercare appoggi con il risultato di ottenere fondi elevati per la ricerca per l'allergia e la immunologia clinica, e l'EAACI sottoporrà programmi per il "network of excellence" per l'allergia e l'asma.

Lei è contemporaneamente Allergologo e specialista in Otorinolaringoiatria (ORL) e Lei sa che spesso gli allergologi e gli specialisti di ORL curano la stessa malattia (p.e. rinite allergica).

Questa situazione può risultare spesso conflittuale. Quale è la sua opinione in questo campo? Quali sono le correlazioni tra l'EAACI e le Società Scientifiche ORL?

La situazione per me è facile, perchè in Belgio l'Allergologia non è riconosciuta come specialità: ciò significa che la rinite allergica è trattata per lo più (99%) dagli specialisti ORL. I pazienti vanno dal medico generico però se devono andare da uno specialista vanno da uno specialista in ORL. Però, in altri Paesi dove l'allergia è una specialità indipendente si possono avere problemi, e io conosco alcuni Paesi, non dico quali, dove vi sono reali problemi tra allergologi e specialisti ORL.

In molti Paesi il problema non esiste. I rapporti tra l'EAACI e le Società Scientifiche di ORL sono eccellenti.

Noi abbiamo un incontro, un joint Symposium, ai loro congressi ed essi ne hanno uno ai nostri congressi.

Anche le personalità più importanti, me incluso e Mujol (Spagna), Bachert (Gand) e Fokkens (Olanda) appartengono ad ambedue ed esiste una buona cooperazione tra di noi.

Abbiamo appreso al meeting EAACI di Berlino che Lei è un abile e dotato cantante e abbiamo gradito molto il suo concerto e il CD.

Come va la sua attività musicale e a quando il prossimo CD?

La musica è sempre stata il mio hobby da quando avevo 15-16 anni: allora io facevo il cantante con anche delle partecipazioni a spettacoli televisivi.

Ma, dovendo scegliere tra il canto e la medicina, io ho scelto la

medicina. Ma ora sono contento perchè riesco ad abbinarli. Tengo circa 3-4 concerti all'anno in Belgio e di solito per beneficenza.

Penso di fare un secondo CD ma non sarà pronto prima della fine del 2004. Forse potrò distribuirlo al congresso EAACI del 2005 a Monaco.

Per quanto riguarda la scelta della medicina invece della musica, io sono contento perchè la medicina mi permette di avere la musica come hobby, mentre è molto difficile avere la medicina come hobby. Tra l'altro io ho uno stipendio adeguato e sicuro, mentre per i musicisti ciò non è certo.

Questo è molto importante. Grazie Prof. Van Cauwenberge per la sua bella intervista.

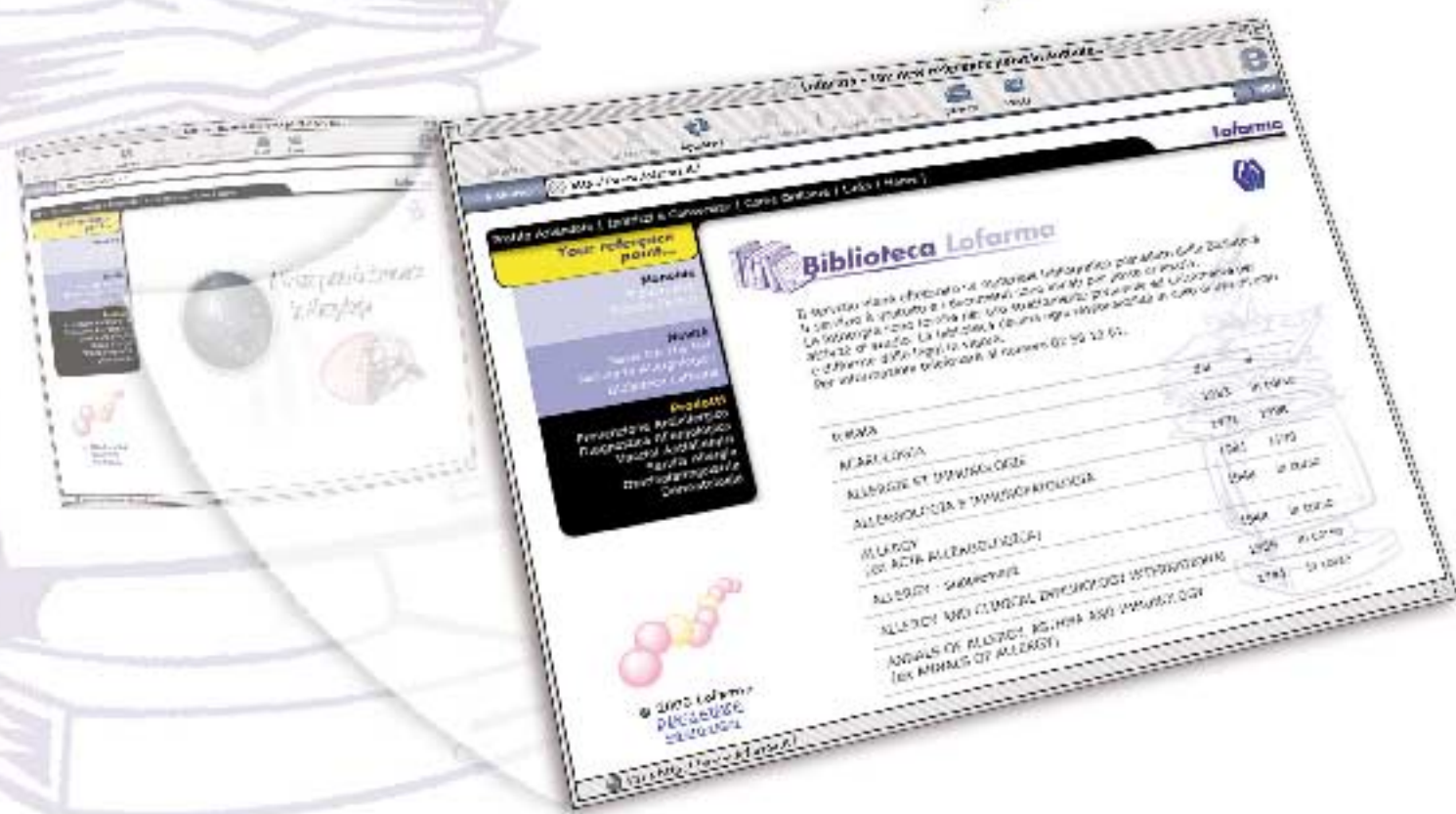


Lofarma

*Il vostro punto
di riferimento*

BIBLIOTECA LOFARMA S.p.A.

novità



Lofarma S.p.A.
www.lofarma.it

SELEZIONE BIBLIOGRAFICA A CURA DI GIUSE VALCURONE

VIRUS RESPIRATORI: PROTEGGONO DALL'ASMA O NE SONO LA CAUSA?

RESPIRATORY VIRUSES:
DO THEY PROTECT FROM OR INDUCE ASTHMA?

P. MALLIA - S.L. JOHNSTON

Department of Respiratory Medicine, National Heart and Lung Institute and
Wright Fleming Institute of Infection & Immunity, Faculty of Medicine
Imperial College of Science, Technology and Medicine, London (UK)

ALLERGY 2002; 57:1118-1129

Correlazioni tra le infezioni virali respiratorie e l'asma sono note da ormai più di 40 anni, con un aumento dell'interesse specifico in questa ultima decade. Questo interesse è stato stimolato dagli studi che hanno sottolineato le possibili interazioni tra allergia ed infezioni e l'effetto di queste interazioni sul sistema immunitario. L'argomento presenta tuttavia aspetti contraddittori che potrebbero brevemente venire sintetizzati in due capitoli, quello degli argomenti "pro" e quello dei "contro".

Hygiene Hypothesis. Gli argomenti che possono venire riuniti sotto la voce "pro" sono delineati dalla cosiddetta "Hygiene Hypothesis", che aveva messo in evidenza come le infezioni nella prima infanzia fossero in grado di conferire un effetto protettivo rispetto al successivo verificarsi di malattie allergiche quali l'asma. Vari sono stati i fattori proposti ed usati per verificare l'ipotesi del ruolo sostenuto dalle infezioni in questo contesto: tipo dell'alimentazione, alterazioni della flora intestinale, dimensioni della famiglia, presenza di animali da casa, esposizione ad infezioni virali (epatite A, morbillo); oltre a questi dati epidemiologici, vi sono poi quelli biologici.

I neonati hanno in genere un profilo immunologico orientato verso l'immunità Th2, con una certa compromissione della produzione di interferone gamma. La citochina che sembrerebbe sostenere un ruolo chiave nella differenziazione dei linfociti T in Th1 è la IL-12, prodotta dalle Antigen Presenting Cells (APC) in seguito a stimolo di prodotti microbici e di acidi nucleici virali. Le infezioni dovrebbero, a loro volta, stimolare le APC a produrre IL-12, mentre una riduzione nel numero di infezioni, diminuendo la produzione di tale citochina, sposta il profilo linfocinico verso quello Th2, con conseguente aumento di asma e malattie allergiche.

Infezioni e asma. Ma l'ago della bilancia nel campo della allergia oscilla anche in senso opposto cioè suggerendo un ruolo causativo per i virus respiratori in relazione all'asma. Vi è tutta una serie di lavori (Norvegia, Australia, USA) che evidenzia un effetto causativo delle infezioni pediatriche del tratto respiratorio sull'eventuale instaurarsi dell'asma in età più adulta.

Effettivamente ci si trova di fronte ad un paradosso: l'associazione tra le infezioni virali e l'asma è accertata, non esattamente definito però quale sia il tipo di effetti di questa correlazione.

Asma e virus sinciziale respiratorio (RSV). Forse ancor più contraddittorio è il ruolo sostenuto dal virus respiratorio sinciziale (RSV) nello sviluppo dell'asma.

Questo virus ad RNA causa infezioni del tratto respiratorio nell'uomo, che nei bambini, al di sotto di un anno, sono particolarmente pericolose con un quadro morboso del tratto respiratorio inferiore, la bronchiolite. Da oltre quaranta anni la bronchiolite da RSV è stata correlata con un aumento nella incidenza dell'asma in età adulta.

Numerose indagini hanno infatti dimostrato un incremento del respiro sibilante (wheezing) con il progredire dell'età nei bambini che avevano avuto bronchiolite nel primo anno di vita. Indagini condotte in una popolazione pediatrica, che era stata ricoverata in ospedale per bronchiolite, hanno dimostrato, rispetto ad un gruppo di controllo, il 30% di incidenza di asma, rispetto al 3% dei controlli, ad un esame compiuto in età più adulta.

Piuttosto complessa si presenta la eventuale correlazione tra l'infezione RSV e la risposta immunitaria: sembra dall'insieme dei dati che variazioni genetiche nell'espressione del recettore CD14 possano influenzare sia l'espressione clinica delle malattie virali che lo sviluppo dell'allergia.

Effetto di virus diversi dal RSV. Logico si presenta poi il quesito se sia soltanto il virus RSV ad esercitare un effetto particolare sul tratto respiratorio che si traduce poi in manifestazioni allergiche. Dai dati disponibili sembrerebbe dimostrato che anche altri virus respiratori potrebbero avere lo stesso effetto; però l'evidenza in favore di una netta correlazione tra altri virus ed asma non è così netta.

L'associazione tra infezioni virali del tratto respiratorio e le eventuali manifestazioni asmatiche è indubbiamente assai complessa. Anche se gli studi basati sulla Hygiene Hypothesis sembrano fornire prove che suggeriscono un effetto protettivo microbico o virale, altri studi invece evidenziano un effetto causativo tra infezioni respiratorie ed asma e introducono fattori dubitativi in questo contesto. Ad esempio studiando il probabile rapporto causa-effetto di infezioni virali respiratorie ed asma sembra che un ruolo importante sia sostenuto da fattori dell'ospite nell'influenzarla. Indubbiamente studi più approfonditi si rendono necessari per chiarire questo ruolo di "Giano bifronte" delle infezioni virali nelle malattie allergiche.

**RESPIRO SIBILANTE (WHEEZING)
CAUSATO DAI RHINOVIRUS
NELL'INFANZIA:
E' FORSE IL PRIMO SEGNALE
DELL'ASMA INFANTILE?**

RHINOVIRUS-INDUCED WHEEZING IN INFANCY:
THE FIRST SIGN OF CHILDHOOD ASTHMA?

A. KOTANIEMI-SYRJÄNEN^a - R. VAINIONPÄÄ^b
T.M. REIJONEN^a - M. WARIS^a - K. KORHONEN - M. KORPPA^a

a) Department of Pediatrics, Kuopio University and University Hospital
b) Department of Virology, University of Turku (Finland)

J ALLERGY CLIN IMMUNOL 2003; 111: 66-71

Come già menzionato nel lavoro di Mallia (questo Notiziario p.188) la reale importanza dei virus sinciziali respiratori nell'indurre respiro sibilante nei bambini, e il loro eventuale ruolo nell'insorgenza dell'asma, sono stati studiati da vari ricercatori. Meno note sono le correlazioni tra infezioni da rhinovirus, entero- e coronavirus, il respiro sibilante e l'asma. Kotaniemi-Syrjänen e coll. hanno cercato di delineare l'incidenza delle infezioni da rhinovirus entero- e coronavirus in bambini con respiro sibilante e di valutare la eventuale associazione di tali reperti con il manifestarsi dell'asma nei bambini di età scolare. Nella casistica indagata il 33% ha dimostrato all'indagine virologica la presenza di rhinovirus, ma il dato interessante è stato il reperto di associazione tra tale infezione virale e asma. Infatti nei bambini ospedalizzati per *wheezing* nell'infanzia l'associazione con manifestazioni asmatiche in età scolare era evidente e il rischio di manifestare l'asma era di 4 volte superiore nei bambini con infezioni rinovirali pregresse, rispetto a quelli senza infezioni virali.

**PROLIFERAZIONE T-CELLULARE
INDOTTA DA APPLICAZIONI LOCALI
DI LPS NELLA MUCOSA NASALE
DI BAMBINI NON ATOPICI**

T-CELL PROLIFERATION INDUCED BY LOCAL APPLICATION OF
LPS IN THE NASAL MUCOSA OF NONATOPIC CHILDREN

M.K. TULIC^a - J.J. MANOUKIAN^b
D.H. EIDELMAN^a - Q. HAMID^a

a) Meakins-Christie Laboratories, McGill University
b) Department of Otolaryngology, Montreal Children's Hospital
Montreal, Quebec, Canada

J ALLERGY CLIN IMMUNOL 2002; 110:771-776.

In questi ultimi anni particolare attenzione è stata dedicata

al ruolo dei prodotti batterici nel modificare la risposta immuno-allergica nelle prime età della vita.

La cosiddetta *Hygiene Hypothesis* ha suggerito che la diminuzione del livello di esposizione alle infezioni potrebbe costituire uno dei fattori responsabili per l'aumentata incidenza dell'asma. L'evidenza sperimentale suggerisce che la flora microbica, particolarmente del tratto gastrointestinale, possa sostenere un ruolo chiave per la maturazione postnatale del sistema immunitario nei primi anni di vita. Il lipopolisaccaride batterico (LPS), che è un costituente della membrana esterna dei batteri gram-negativi, potrebbe costituire un elemento chiave in questo contesto. Per chiarire il meccanismo con il quale il LPS può indurre modificazioni immunologiche gli Autori hanno studiato l'effetto della applicazione di quest'ultimo sulla popolazione cellulare infiammatoria e sulla produzione di citochine in espianti di mucosa nasale di bambini non atopici di età inferiore ai sei anni. Il LPS ha indotto uno *shift* verso il fenotipo Th1 nella mucosa dei bambini, testata dopo 24 ore di esposizione. Questo cambiamento è stato accompagnato da un accumulo dose-dipendente di macrofagi, neutrofilo e mastociti e da un aumento del numero di cellule che esprimono IL-2, IL-12 e IFN γ . Questi dati vengono a confermare lo *shift* verso il fenotipo Th1 dimostrando così che l'azione locale dei prodotti batterici sulla superficie mucosale è sufficiente per cambiare la tipologia della risposta immune.

Questo modello di ricerca fornisce una interessante possibilità per indagini *ulteriori* volte a chiarire l'importanza dei prodotti batterici nello studio della immunità locale in bambini atopici.

**IL NUOVO IMMUNOMODULATORE
SINTETICO k848
(RESIQUIMOD)
SPOSTA IL FENOTIPO DEI LINFOCITI
CD4 Th2 UMANI, ALLERGENE SPECIFICI,
VERSO QUELLO DI CELLULE
CHE PRODUCONO L'INTERFERONE γ**

THE NOVEL SYNTHETIC IMMUNE RESPONSE
MODIFIER R-848 (RESIQUIMOD)
SHIFTS HUMAN ALLERGEN-SPECIFIC CD4 Th2
LYMPHOCYTES INTO IFN- γ -PRODUCING CELLS

F. BRUGNOLO^a - S. SAMPOGNARO^a - F. LIOTTA^a
L. COSMI^a - F. ANNUNZIATO^a - C. MANUELLI^b
P. CAMPI^c - E. MAGGI^a
S. ROMAGNANI^a - P. PARRONCHI^a

a) Department of Internal Medicine
Immunoallergy and Respiratory Disease Unit
b) Department of Dermatologic Diseases, University of Florence
c) Division of Allergy, Nuovo San Giovanni di Dio Hospital

J ALLERGY CLIN IMMUNOL 2003;111:380-388

Le malattie atopiche sono il risultato di una prevalenza della risposta Th2 verso allergeni ambientali, singoli o

multipli. Di conseguenza, la messa a punto di agenti biologici o chimici capaci di spostare la risposta Th2 verso un fenotipo meno polarizzato può risultare utile nelle malattie atopiche. In questi ultimi anni vari immunomodulatori biologici hanno fatto il loro ingresso nel campo del trattamento antiallergico; si tratta in genere di oligodeossinucleotidi, coniugati o meno ad antigeni.

Nell'ambito degli immunomodulatori chimici un composto della famiglia delle imidazochinoline, il Resiquimod (R848), ha dimostrato nelle indagini sperimentali di essere dotato non solo di buona attività *antivirale* e *antitumorale* ma, anche, antiallergica.

Brugnolo e coll. hanno condotto uno studio *in vitro* sull'effetto del Resiquimod sul profilo della produzione citochinica di linee umane T cellulari, ampicillina e Der p 1 specifiche, ottenute dal sangue periferico di donatori allergici.

I risultati della indagine dimostrano che l'R-848 è in grado, almeno *in vitro*, di spostare la differenziazione delle cellule umane T CD4 allergene specifiche da un profilo prevalentemente Th2 ad un profilo Th1-Th0.

Sembra che questo effetto favorente la produzione Th1 sia correlata alla sua potente attività di stimolo sui macrofagi e le cellule NK.

Sembrerebbe quindi ipotizzabile, alla luce dei dati acquisiti, anche in fase sperimentale che l'immunoterapia potrebbe in un futuro avvalersi della coniugazione (o somministrazione abbinata) dell'allergene con un immunomodulatore, quale l'R848, anche in vista di una sua buona tollerabilità, aprendo la via ad una nuova strategia terapeutica per il trattamento delle malattie allergiche.

somministrazione di 2-14 settimane a dosi crescenti. Tuttavia non esistono ancora studi comparativi che adottino un *protocollo ultrarapido* di somministrazione della SLIT nei pazienti allergici.

Gli Autori hanno eseguito uno studio comparativo impiegando tre vaccini antiallergici sublinguali, due preparati con estratti allergenici nativi (Staloral, Stallergènes e Pangramin, Alk Abello) e un allergoide monomero in compresse (Lais, Lofarma) su una casistica di 91 pazienti, affetti da rinocongiuntivite e/o asma IgE-mediate, con allergia ad acari, betulla, graminacee e adottando una metodologia di somministrazione ultrarapida.

La fase induttiva è stata ottenuta con la somministrazione di dosi crescenti, ogni venti minuti, nell'arco di due ore. Sono stati valutati i livelli di triptasi salivare, prima e sessanta minuti dopo l'ultima dose di vaccino sublinguale; oltre il 90% dei pazienti ha dimostrato di ben tollerare il trattamento. Reazioni avverse sono state osservate in quattro pazienti trattati con l'estratto allergenico nativo. Uno di essi ha dovuto diminuire il dosaggio da 300 a 30 IR. Non si sono osservate reazioni avverse dopo la somministrazione dell'allergoide sublinguale in compresse.

In complesso, questo tipo di somministrazione sembra costituire un utile approccio terapeutico: inoltre il trattamento nella fase iniziale è monitorato direttamente dal medico e ciò migliora la *compliance*. Studi ulteriori potranno meglio definire l'efficacia e la sicurezza di questa metodica ultrarapida per la SLIT per trasferirla nella pratica routinaria quotidiana.

SICUREZZA DELLA IMMUNOTERAPIA SUBLINGUALE ULTRARAPIDA (IN DUE ORE) IN PAZIENTI ALLERGICI

SAFETY OF ULTRA-RUSH (TWO HOURS)
SUBLINGUAL SWALLOW IMMUNOTHERAPY
IN ALLERGIC PATIENTS

R. E. ROSSI - G. MONASTEROLO

Allergy Unit, National Health Service, Savigliano
* Laboratorio Analisi Ospedale "SS. Trinità", Fossano

GIORN IT ALLERGOL IMMUNOL CLIN 2002;12:221-226

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha già avuto modo di sottolineare che la via sublinguale di somministrazione della immunoterapia (SLIT) costituisce una valida alternativa alla terapia sottocutanea nel trattamento delle malattie allergiche. In questi ultimi 12 anni sono stati eseguiti numerosi studi clinici randomizzati e controllati con questo tipo di trattamento adottando gli schemi classici, cioè periodi di

VACCINAZIONE E IMMUNOMODULAZIONE BASATE SU SEQUENZE IMMUNOSTIMOLANTI OLIGODEOSSINUCLEOTIDICHE: DUE STRATEGIE UNICHE MA COMPLEMENTARI NEL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE ALLERGICHE

IMMUNOSTIMULATORY SEQUENCE
OLIGODEOXYNUCLEOTIDE-BASED VACCINATION AND
IMMUNOMODULATION: TWO UNIQUE BUT COMPLEMENTARY
STRATEGIES FOR THE TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES

A. ADAM HORNER - E. RAZ

Department of Medicine and The Sam and Rose Stein Institute for Aging,
University of California, San Diego, La Jolla (USA)

J ALLERGY CLIN IMMUNOL 2002;110:706-712

L'attività immunostimolante degli oligodeossinucleotidi è stata inizialmente descritta per il cosiddetto *adiuvante di Freund* basato su estratti micobatterici. Gli studi successivi hanno

progressivamente isolato e caratterizzato le sequenze responsabili di questa attività immunostimolante, ISS-ODN, prevalentemente diretta sui Th1. L'approfondimento delle indagini in questo campo ha evidenziato la possibilità di impiego di tali sequenze sia in campo *vaccinogeno* vero e proprio (allergene *coniugato con*, o *miscela allergene+ISS-ODN*), sia come *immunomodulatore* cioè ISS-ODN senza la presenza di antigene. Le indagini compiute da vari gruppi di ricercatori hanno dimostrato l'impiego preferenziale dell'allergene coniugato con la sequenza oligonucleotidica (AIC) data la sua migliore immunogenicità e la più ridotta allergenicità rispetto alla miscela allergene - ISS-ODN.

L'ISS-ODN (cioè la sequenza nucleotidica da sola), a livello sperimentale, somministrata a topi sensibilizzati verso Th2, per iniezione o per via nasale, forniva una protezione immediata verso l'asma. Questo effetto protettivo sembra risultare da una protezione, per altro di durata ridotta, mentre l'AIC, fornisce a livello sperimentale, una protezione di durata più lunga.

Anche se risultano evidenti le diversità relative alla durata della protezione, la sequenza ISS-ODN offre il vantaggio di essere usata senza dover identificare il tipo specifico di allergene.

L'identikit dell'azione dei due agenti (AIC e ISS-ODN) si presenta ricco di analogie, per cui gli autori considerano la loro azione nel trattamento delle malattie allergiche *diversificata* ma *complementare*.

La vaccinazione in fase I con AIC, che sfrutta l'antigene dell'ambrosia Amb a1, in pazienti con rinite allergica da ambrosia, ha dimostrato che già con sei iniezioni di Amb a 1 - ISS-ODN era possibile ridurre la sintomatologia rinitica e diminuire il consumo di farmaci.

IMPORTANZA ALLERGENICA DELL'ESTRATTO DI POLLINE DI CUPRESSUS ARIZONICA E CARATTERIZZAZIONE BIOLOGICA DELL'ALLERGOIDE

ALLERGENIC RELEVANCE
OF CUPRESSUS ARIZONICA POLLEN EXTRACT
AND BIOLOGICAL CHARACTERIZATION OF THE ALLERGOID

G. MISTRELLO^a - D. RONCAROLO^a - D. ZANONI^a - S. ZANOTTA^a
S. AMATO^a - P. FALAGIANI^a - R. ARIANO^b

a) Lofarma S.p.A., Milan
b) Modulo di Allergologia, Ospedale di Bordighera, Imperia (Italy)

INT ARCH ALLERGY IMMUNOL 2002; 129:296-304

L'inalazione del polline dell'albero di cipresso (le specie più diffuse sono il *Cupressus arizonica*, *lusitanica* e *sempervirens*) costituisce la causa del progressivo aumento delle malattie allergiche specialmente nell'area mediterranea.

Anche in Giappone, in relazione ad altri tipi di cipressi, si è osservato un fenomeno analogo.

Si è calcolato che l'allergia da cipresso costituisca più del

20% di tutti i casi di pollinosi in alcune aree. Dato che la pollinazione nel cipresso si verifica in periodi dell'anno nei quali (novembre-febbraio) la sintomatologia allergica reale può essere confusa con manifestazioni di malattie stagionali (raffreddore, influenza) la diagnosi di allergia da cipresso risulta più problematica, tenendo conto anche del fatto che l'estratto diagnostico, attualmente disponibile, non presenta sempre una attività allergica soddisfacente.

Una delle ragioni della scarsa sensibilità diagnostica degli estratti commerciali di cipresso può essere dovuta al fatto che essi contengono una importante componente di polimeri carboidratici, sprovvisti di attività allergica.

Scopo del lavoro di Mistrello e coll. è stato quello di

- 1) confermare la buona capacità legante le IgE di una miscela di estratti di pollini (*C. arizonica*, *sempervirens*, *lusitanica*),
- 2) paragonare i tre estratti pollinici ottenuti con tecniche differenti per identificare il più rappresentativo come attività allergica,
- 3) modificare l'estratto selezionato (*C. arizonica*) e l'allergene purificato (Cup a1) mediante tecniche chimiche per ridurre il potenziale allergico,
- 4) caratterizzare un estratto chimicamente modificato per evidenziare le sue caratteristiche biologiche, immunologiche e fisico-chimiche.

Le indagini condotte hanno dimostrato che l'estratto del polline di *C. arizonica* presenta in vitro un buon potenziale diagnostico e, nella sua forma chimicamente purificata, le caratteristiche di un allergoide monomero. Questa caratteristica è particolarmente interessante per una eventuale futura possibilità di mettere a punto un vaccino somministrabile per via sublinguale o oromucosale nella immunoterapia della pollinosi da cipresso.

I BATTERI LATTICI INIBISCONO LA PRODUZIONE DI CITOCHINE Th2 DA PARTE DI CELLULE MONONUCLEATE DI PAZIENTI ALLERGICI

LACTIC ACID BACTERIA INHIBIT Th2 CYTOKINE PRODUCTION
BY MONONUCLEAR CELLS FROM ALLERGIC PATIENTS

P. POCHARD^{ab} - P. GOSSET^b - C. GRANGETTE^a - C. ANDRE^c
A-B. TONNEL^b - J. PESTEL^b - A. MERCENIER^a

a) Laboratoire de Bactériologie des Ecosystèmes, Institut de Biologie de Lille
b) INSERM U 416, IFR 17, Institut Pasteur de Lille
c) Stallergenes SA, Antony (France)

J ALLERGY CLIN IMMUNOL 2002; 110:617-623

Le capacità per così dire "immunoregolatrici" dei cosiddetti batteri o fermenti lattici presenti nello yogurt, erano note da secoli, tuttavia si può affermare che è soltanto in queste ultime

decadi che l'attività dei fermenti lattici o, secondo la dizione ormai più accettata, "probiotici", è stata meglio studiata. La colonizzazione microbica dell'intestino è un processo complesso e fondamentale per la salute dell'individuo e la stabilità della composizione della flora intestinale tende a favorire la formazione di un ecosistema in equilibrio che contribuisce al benessere dell'ospite. Un aspetto particolare di queste attività, in base ai concetti della Hygiene Hypothesis, che tendono a collegare la flora batterica intestinale con le problematiche allergologiche, è stato esaminato da alcuni studi sia sperimentali che clinici (vedi a questo proposito una recente messa a punto di Mistrello, questo Notiziario 2002, p. 56).

Il gruppo di Pochard dell'Università di Lilla ha voluto approfondire la conoscenza dei meccanismi che stanno alla base dell'azione allergico-modulante dei fermenti lattici concentrando l'indagine sull'effetto di alcuni ceppi di probiotici (*Lactobacillus plantarum*, *lactis*, *casei*, *rhamnosus*) sulla produzione di due citochine (IL-4 e IL-5), caratteristiche del fenotipo Th2, da parte di colture di cellule ematiche periferiche di soggetti stimolate con *D. pteronyssinus* o su cellule di donatori sani stimolate con enterotossina stafilococcica.

I ceppi di probiotici impiegati hanno dimostrato di inibire la produzione di citochine Th2 (IL-4 e IL-5), bloccando così alcuni dei cardini immunologici delle manifestazioni allergiche. L'effetto era dose-dipendente e non dipendeva dal tipo di ceppo usato. Sembra che la riduzione della produzione di citochine Th2 dipenda dalle cosiddette Antigen Presenting Cells e dal coinvolgimento della IL-12 e dell'Interferone γ .

IL CONSUMO DI BEVANDE ALCOOLICHE PUO' RAPPRESENTARE UNA DELLE CAUSE DELLA INSORGENZA DELLE MALATTIE ALLERGICHE?

ALCOHOLIC DRINK CONSUMPTION:
A ROLE IN THE DEVELOPMENT OF ALLERGIC DISEASE?

H. VALLEY - P.J. THOMPSON*

National Centre for Epidemiology and Population Health,
The Australian National University, Canberra
* Asthma and Allergy Research Institute Inc.
and the Cooperative Research Centre for Asthma,
The University of Western Australia, Perth, Western Australia

CLIN EXP ALLERGY 2003; 33:156-158

Un recente Editoriale, apparso su Clin Exp Allergy, sottolinea che, anche se è ormai noto come le bevande alcoliche possano costituire fattori causali (triggers) dell'asma, i meccanismi coinvolti in questo fenomeno non sono ancora del tutto noti. Alcuni studi pregressi avevano già evidenziato questo reperto in individui nei quali il consumo degli alcolici era *elevato*: due recenti lavori, menzionati nell'Editoriale, di Linneberg e Gonzales-

Quintela hanno cercato di fare il punto sulla situazione in soggetti in cui questo consumo era più *ridotto*. Linneberg ha sottolineato come, in una popolazione con un consumo di alcool moderato in soggetti non atopici, si assisteva ad un aumento del tasso di IgE sieriche: i soggetti sono stati tenuti in osservazione per otto anni.

Nel lavoro di Gonzales-Quintela l'osservazione era stata condotta in una casistica di soggetti stratificati per età. Anche in questo studio il consumo di alcool, di tipo moderato, sembrava influenzare l'aumento delle IgE. L'aumento del consumo di alcool, oltre un certo limite, risultava inoltre associato con un aumento della sensibilizzazione ai pollini.

L'Editoriale osserva che, anche se il meccanismo con il quale l'aumento del consumo di alcool può indurre un aumento delle IgE non è ancora noto, l'alcool è indubbiamente dotato di attività immunomodulatrice: il consumo di alcool diminuisce le citochine del compartimento Th1 e aumenta invece quelle del tipo Th2, a livello sperimentale.

Anche se numerosi fattori possono essere chiamati in causa per interpretare la modulazione del livello delle IgE, l'alcool, anche se in misura non esattamente definita, può essere annoverato tra questi fattori.

ALLERGIA E MALATTIE INFETTIVE NEGLI ATLETICI

ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES IN ATHLETES

G. LAPUCCI¹ - G. RASI¹ - S. BONINI¹ - L. ALOE¹ - B. AMBROSINI²
G. BERLUTTI³ - M. BONINI¹ - G. CALDARONE³ - G. CASELLI³
G. COLOMBO³ - A. CONCU² - G.S. DEL GIACCO²
S.R. DEL GIACCO² - A. GHIANI² - R. GRAZIANI¹ - M. LAI⁴
A. LAMBIASE¹ - E. MANCA² - P.M. MANCONI²
P.M. MATRICARDI¹ - T. PAMICH³
C. RUMI⁴ - A. TODARO³ - A. TORRE¹

1 Institute of Neurobiology and Molecular Medicine,
CNR Italian National Research Council, Rome
2 University of Cagliari, Cagliari
3 Institute of Sports Science, Coni
4 UCSC, Rome, Italy

J ALLERGY CLIN IMMUNOL 2003;111 (supp2):S142

Come già segnalato in un precedente articolo di Gani e coll., pubblicato sul Notiziario 2-3 del 2002, sono stati eseguiti studi sulle correlazioni allergia, malattie infettive e attività sportiva. Lapucci e coll. hanno portato al recente congresso di Denver (marzo 2003) ulteriori dati sull'argomento. L'indagine di Lapucci e coll. è stata iniziata nel 2000 per valutare parecchi parametri di laboratorio e clinici relativi alle malattie allergiche e infettive degli atleti e la loro correlazione con il tipo ed il grado di allenamento.

In questo studio, 265 atleti della Squadra Italiana per le Olimpiadi di Sydney del 2000, sono stati sottoposti ad esame clinico

includente l'anamnesi per allergia e infezioni, prove cutanee e prelievi ematici per controlli sierologici e cellulari (citofluorimetria, *release* dei basofili, IgE). Anche la funzionalità polmonare è stata studiata. I risultati hanno dimostrato che il 32,6% dei soggetti era positivo alle prove cutanee, il 25,3% degli atleti presentava una rinite clinica, il 18,8% congiuntivite, il 10,9% asma. Gli eosinofili erano aumentati in tutti gli atleti (3%) indipendentemente dalla presenza di sensibilizzazione o di allergia clinica. La funzionalità polmonare era normale nel 52,6% degli asmatici, mentre il 15% dei rinitici presentava

valori anormali. Gli autori osservano quindi che le malattie allergiche e la suscettibilità alle infezioni sono fenomeni comuni negli atleti di elevato livello agonistico. Frequentemente veniva osservato un profilo citochinico Th2 (come dimostrato dalla elevata prevalenza della sensibilizzazione e malattia allergica) e veniva pure riscontrata eosinofilia, anche in assenza di sensibilizzazione.

Una ostruzione bronchiale subclinica poteva venire documentata in atleti non asmatici con rinite, mentre gli atleti asmatici spesso presentavano valori normali di spirometria.

UN OSPITE INDESIDERATO IN CASA? Come rilevarlo facilmente e rapidamente

GIANNI MISTRELLO

Reparto Ricerche - Lofarma S.p.A.

Gli acari della polvere domestica (genere *Dermatophagoides pteronyssinus* e *D. farinae*) sono una delle principali cause di allergia nell'uomo. La ragione sta nel fatto che gli acari producono una notevole quantità di allergeni (attualmente sono stati descritti più di 10 allergeni diversi) che disperdendosi nell'aerosol ambientale vengono poi facilmente inalati con l'aria che respiriamo. Poiché nell'ambiente domestico trascorriamo la maggior parte del nostro tempo, una prolungata esposizione agli allergeni degli acari comporta un aumentato rischio che nella popolazione geneticamente predisposta si traduce nello sviluppo di una serie di sintomi caratteristici che vanno dalla rinocongiuntivite nelle forme più lievi fino ad arrivare all'asma bronchiale nelle forme più gravi. Tale sintomatologia, di tipo perenne, a differenza della allergia ai pollini che presenta un andamento stagionale, si manifesta comunemente durante la notte poiché gli acari trovano nell'ambiente domestico ed in particolare proprio sotto le nostre coltri, condizioni ambientali (umidità e temperatura) ed alimentari (squame cutanee) molto favorevoli alla loro crescita e sopravvivenza, contribuendo così ad incidere negativamente sulla qualità della vita dei soggetti allergici agli acari. D'altro canto le condizioni ambientali preferite dagli acari (20-30°C e 70% umidità) giustificano ampiamente il loro carattere cosmopolita; è infatti evidente che un simile microclima è normalmente presente in molte abitazioni e per parecchi mesi all'anno, soprattutto alle nostre latitudini. Alla luce di quanto sottolineato è altresì evidente che l'allergia agli acari è un *worldwide problem* e negli ultimi vent'anni l'incidenza di questa patologia è enormemente aumentata nei paesi cosiddetti sviluppati, rappresentando l'asma una delle malattie croniche più diffuse tra i bambini. Studi epidemiologici hanno dimostrato che i neonati che si sensibilizzano agli allergeni degli acari entro il primo anno di vita, crescono in abitazioni che presentano livelli ambientali di acari 5-10 volte superiori a quelli riscontrabili nelle abitazioni di bambini non sensibilizzati.

Gli acari appartengono alla famiglia degli Aracnidi (sono quindi "parenti" dei ragni) e date le loro dimensioni (200-400 millesimi di millimetro) sono assolutamente invisibili ad occhio nudo (fig. 1). Una femmina di acaro ha una vita che va dai tre ai cinque mesi ed arriva a deporre fino a 100 uova, con una nuova generazione che si sviluppa in un arco di tre settimane. Questo ci fa capire come essi siano facilmente e velocemente in grado di colonizzare nuovi ambienti. Il biotipo principale degli acari è la polvere che si deposita sui materiali in fibra tessile normalmente presenti nelle abitazioni. Tale polvere costituisce una ottima sorgente alimentare grazie al contributo proteico e

glicidico derivante dai residui epiteliali umani eliminati continuamente con il processo di defoliazione cutanea. È stato calcolato che l'uomo produce e libera quotidianamente circa un grammo di desquamazioni cutanee e questo è sufficiente alla sopravvivenza di migliaia di acari. La presenza di muffe contribuisce inoltre a migliorare la loro sopravvivenza e sviluppo, probabilmente perché operando una sorta di predigestione del rivestimento lipidico delle squame cutanee renderebbe le stesse particolarmente appetibili agli acari. L'assunzione del cibo da parte degli acari viene realizzato mediante l'impiego di un adeguato apparato boccale; il cibo attraversa poi l'esofago per arrivare all'intestino, fino alla sua parte distale dove vengono emessi gli escrementi sotto forma di "pallottole" fecali. In queste pallottole fecali si concentra una delle componenti allergeniche più clinicamente rilevanti, denominata Der p1 (quella relativa al genere *Dermatophagoides pteronyssinus*) e Der f1 (quella relativa al genere *D. farinae*). L'attività proteolitica che questo allergene è in grado di esprimere sembra giocare un ruolo

Figura 1: *Dermatophagoides farinae*



importante nella penetrazione dello stesso attraverso la mucosa delle vie aeree. La elevata omologia chimica dei due allergeni, Der p1 e Der f1, fa sì che i soggetti allergici agli acari esprimano fenomeni di cross-reazione nei confronti dei due generi di acari. Ogni acaro produce circa 20 di queste particelle ogni giorno e queste particelle mantengono il loro potenziale allergenico per un tempo di gran lunga maggiore di quella che è la vita media di un acaro.

Una serie di ulteriori studi realizzati anche sotto l'egida della WHO, ha consentito di stabilire un rapporto di causa-effetto tra livelli di esposizione e rischio salute per l'uomo. In particolare è unanimamente accettato che una quantità di Der p1 equivalente a 2 microgrammi per grammo di polvere costituisce per un individuo geneticamente predisposto un fattore di rischio di sensibilizzazione allergica. Apparentemente non sembra essere noto il valore soglia per lo scatenamento dei sintomi nei pazienti già allergici. E' però intuitivo pensare che più bassi si mantengono i livelli di allergene nell'ambiente, minore sarà il rischio di sensibilizzazione o di scatenamento dei sintomi nei soggetti già sensibilizzati.

I materassi insieme ai cuscini, ai divani, alle poltrone, tappeti, moquette, tendaggi, pupazzi di peluche e superficie tessili in genere sono gli ambienti più comunemente frequentati dagli acari. La presenza di acari nelle abitazioni non denota di per sé una scarsa pulizia dei suoi abitanti, ma bensì è il risultato di un naturale rapporto di simbiosi da cui l'uomo pensava di essersi liberato nell'illusione che acqua e sapone, insieme ad altre conquiste della civiltà, fossero sufficienti ad evitare un contatto troppo intimo con ospiti indesiderati. In realtà certi abitudini della vita contemporanea (suppelletili imbottite e confortevoli, impianti di riscaldamento, finestre isolanti ...) se da un lato hanno contribuito a rendere più confortevole e comodo l'ambiente domestico, dall'altro hanno inconsapevolmente favorito l'instaurarsi di un microclima ideale per la sopravvivenza degli acari della polvere domestica. Anche se date queste premesse la coabitazione con questi ospiti indesiderati sembra costituire il prezzo da pagare per garantire il comfort dell'ambiente domestico, è utile sottolineare che oggi abbiamo a disposizione una serie di mezzi che ci consentono di rendere la vita difficile agli acari, senza necessariamente rinunciare alle nostre comode abitudini. E' stato dimostrato in numerosi studi che l'impiego di coprimaterassi e copricuscini fabbricati in opportuni materiali in grado di impedire il passaggio degli acari dal materasso all'aeroambiente circostante, riduce significativamente la carica allergenica all'interno delle abitazioni. Se a questa misura preventiva aggiungiamo un intervento di bonifica ambientale con l'impiego di prodotti ad attività acaricida, possiamo essere certi di rendere poco ospitale la nostra abitazione agli acari. L'intervento di bonifica ambientale sarà tanto più efficace quanto più sarà mirato; ciò significa che è opportuno individuare nell'abitazione quelle nicchie preferite dagli acari, associate in genere ad un elevato livello di allergeni aeroambientali e su quelle concentrare l'azione di prevenzione. In questo modo si può evitare l'attuazione di un intervento generalizzato, e minimizzare di conseguenza i costi dello stesso.

Tra le nicchie da indagare per la presenza di acari, la polvere presente nella camera da letto è quella più sospettabile e quindi essa è di grande rilevanza nel determinare il potenziale livello di

rischio. In questo locale infatti viene normalmente trascorsa una buona parte del nostro tempo libero; tempo che ovviamente aumenta per i bambini e per i neonati con conseguente aumento per gli stessi del rischio di sensibilizzazione, in presenza di elevati livelli di allergeni degli acari. Evitare a questi ultimi soggetti l'esposizione e l'inalazione di tali allergeni rappresenta una delle misure più efficaci per prevenire lo sviluppo di una allergia specifica. E' evidente che per una attuazione corretta ed il più possibile pronta delle misure di prevenzione ambientale sopra ricordate, una conoscenza del rischio dell'esposizione è essenziale.

Al fine di consentire l'attuazione di una più mirata ed efficace strategia di bonifica ambientale, sono stati sviluppati negli ultimi anni diversi metodi basati sull'analisi della polvere (vedi *Notiziario Allergologico* 1998; 17: 128-132). Tali metodi, opportunamente semplificati, si sono poi tradotti nella generazione di kit in versione "fai da te" che rendono oggi possibile a chiunque una valutazione del grado di inquinamento acaridico del proprio ambiente domestico. Recentemente nel Reparto Ricerche della Lofarma, si è sviluppata una versione più avanzata del kit noto come Aclotest. Una diminuzione significativa dei tempi di realizzazione del test (da 60 min. a 15 min.) e l'inserimento di un controllo positivo che garantisce l'operatore sulla corretta esecuzione dello stesso, sono alcuni degli elementi migliorativi introdotti nella nuova versione. Le diverse fasi previste per la esecuzione del test sono illustrate in fig. 2, 3 e 4. Tale versione, configurata sotto forma di cassetta (card), presenta un invito circolare (in corrispondenza della lettera S), dove viene deposto il campione acquoso di polvere ed una finestra ovale che permette all'operatore una visualizzazione diretta del risultato finale, senza la necessità di dover ricorrere all'impiego di apparecchi particolari di lettura. Il risultato è di tipo semi-quantitativo e consentirà allo stesso di definire facilmente il livello di "inquinamento acaridico". In particolare lo sviluppo di una doppia banda colorata in corrispondenza delle lettere T e C rappresenta un indice di positività per la presenza di acari. La successiva comparazione dell'intensità della banda colorata apparsa in corrispondenza di T con una scala di riferimento predefinita che si trova descritta sul cartoncino che racchiude le componenti del kit, permetterà una estrapolazione del risultato in termini di allergene Der p1/gr di polvere e quindi una autovalutazione del livello di rischio. Più precisamente, se l'intensità della banda sulla card (in corrispondenza di T) risultasse simile o inferiore all'intensità indicata come "debole", significa che gli acari pur essendo presenti nel campione in esame hanno una concentrazione al di sotto del valore soglia di rischio di sensibilizzazione, cioè di 2 microgrammi Der p1/gr di polvere; se invece tale intensità si avvicinasse o risultasse maggiore di quella contrassegnata come "marcata" (corrispondente al valore 2 microgrammi Der p1/grammo di polvere), significa che il livello di allergeni acaridici nel campione in esame è tale da determinare nel soggetto un elevato rischio di sensibilizzazione. Viceversa la presenza di una singola banda in corrispondenza della lettera C è indice di assenza nel campione in esame di acari o comunque di livelli al di sotto dei limiti di sensibilità del metodo; la comparsa della banda colorata testimonia però il fatto che il test è stato eseguito in maniera corretta.

Figura 2: Esecuzione del test: aggiungere mediante l'apposito dosatore una determinata quantità di campione di polvere nella provetta contenente un liquido di estrazione



Figura 3: Esecuzione del test: dopo 10 minuti di incubazione si preleva nella provetta mediante l'apposita pipetta un certo volume di liquido e tre gocce dello stesso vengono aggiunte nell'apposito pozzetto della card



Il principio su cui si basa la nuova versione del test è di tipo immunologico e analogamente alla vecchia versione, prevede l'impiego di anticorpi specifici policlonali (di coniglio), in grado di riconoscere diversi allergeni degli acari, in particolare i due gruppi di allergeni cosiddetti maggiori, e cioè il gruppo I (Der p1 e Der f1) ed il gruppo II (Der p2 e Der f2). Una opportuna quantità di tali anticorpi, fissati previa coniugazione con il colorante colloidale, su un particolare supporto assorbente (pad), e successivamente essiccati (*fig. 5a*) funziona da "sistema di rivelazione"; un'altra opportuna quantità, non coniugata al colorante, viene fissata direttamente sulla striscia di nitrocellulosa in corrispondenza della lettera T, ed agisce da "capture antibody".

Come si sviluppano le bande colorate? Quando aggiungiamo nell'apposito pozzetto presente sulla card il volume consigliato (3 gocce) di estratto del campione di polvere, il liquido diffonde attraverso il supporto assorbente, creando un flusso in senso laterale; tale liquido incontrando nel suo movimento lungo la striscia l'anticorpo coniugato essiccato, porta immediatamente quest'ultimo in soluzione e nel caso in cui nel campione siano presenti allergeni derivanti dagli acari, si determina la formazione di un immunocomplesso allergene-anticorpo coniugato. Continuando nel suo cammino lungo la striscia, l'immunocomplesso allergene-anticorpo coniugato viene trascinato dal flusso di liquido fino in corrispondenza della linea T, dove l'anticorpo precedentemente fissato, legandosi alla parte immunologicamente disponibile dell'allergene, blocca il suddetto immunocomplesso, determinando così la comparsa di una

Figura 4: Esecuzione del test: attendere 5 minuti e verificare osservando la finestra della card la comparsa di eventuali bande in corrispondenza di T e C. in presenza di una doppia banda colorata, estrapolare il valore di rischio confrontando l'intensità della banda con quelle di riferimento indicate sul foglietto di istruzioni.

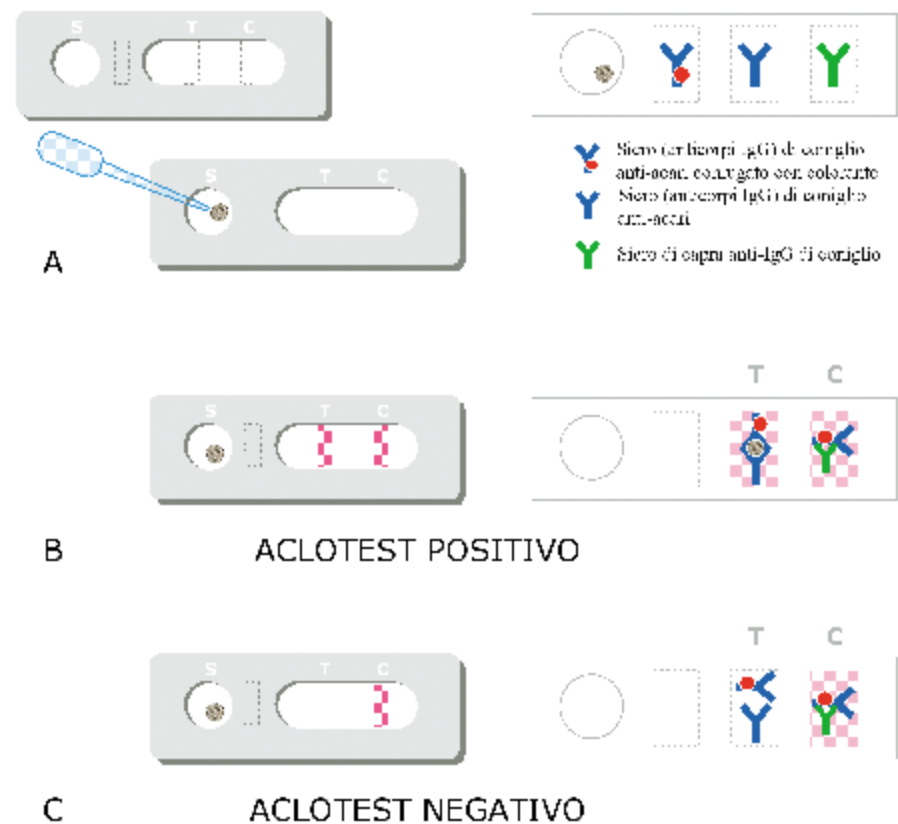


banda colorata. Più alta è la concentrazione di allergeni degli acari nel campione, maggiore risulterà l'intensità della banda in corrispondenza della linea T. Proseguendo nel suo cammino, il complesso allergene-anticorpo coniugato verrà bloccato successivamente in corrispondenza della linea C, dove è stato precedentemente fissato l'anticorpo di capra anti-anticorpi di coniglio. Questo blocco determinerà la comparsa in loco di una seconda banda colorata (Fig. 5b). Va sottolineato che tale banda colorata apparirà comunque anche in assenza di allergeni specifici perchè la formazione dell'immunocomplesso è il risultato di una reazione tra gli anticorpi di coniglio anti-acari coniugati e gli anticorpi di capra anti-anticorpi di coniglio. L'aggiunta nel test di un sistema atto a sviluppare la comparsa di una seconda banda colorata in corrispondenza di C (fig. 5c), come ricordato precedentemente, consente di evidenziare il corretto funzionamento dello stesso nonché la sua corretta esecuzione da parte dell'operatore, garantendo a quest'ultimo la possibilità di un controllo del test che la vecchia versione non consentiva.

Lo sviluppo di una versione più avanzata e semplificata dell'AcloTest, avendo ridotto la fase manuale della preparazione dello stesso, offrirà a chiunque la possibilità di un monitoraggio obiettivo degli allergeni di acari presenti nell'ambiente domestico. Ciò consentirà di scegliere più facilmente e consapevolmente i tempi più opportuni per l'attuazione di quelle misure di bonifica ambientale che rappresentano uno dei modi più efficaci di prevenire o comunque ridurre nell'uomo il rischio di una sensibilizzazione allergica agli acari della polvere domestica.

Figura 5: Nel sistema sono coinvolti tre anticorpi diversi, fissati in tre differenti posizioni.

1) anticorpi di coniglio anti-acari coniugati con colorante colloidale. Sono fissati su un supporto assorbente prima di essere essiccati. Il supporto viene poi fissato sulla striscia di nitrocellulosa che dall'esterno della card non risulta visibile, trovandosi tra le zone S e T; 2) anticorpi di coniglio anti-acari non coniugati. Sono posti in corrispondenza della zona T; 3) anticorpi di capra anti-anticorpi di coniglio. Sono posizionati in corrispondenza di C. Quando nell'apposito pozzetto (fig. 5A) è aggiunto un volume preciso di campione (estratto di polvere), il liquido diffondendo in senso laterale incontra l'anticorpo coniugato ed essiccato e lo porta immediatamente in soluzione. Durante questa fase se nel campione sono presenti allergeni di acari si determina la formazione di un immunocomplesso (IC) allergene-anticorpo coniugato. Continuando nel suo cammino, tale IC viene trascinato dal flusso di liquido fino in corrispondenza di T; qui l'anticorpo anti-acari si lega alla parte immunologicamente libera dell'allergene presente nell'IC e bloccandolo in loco determina la comparsa di una banda colorata (fig. 5B). Proseguendo ulteriormente l'IC viene bloccato in corrispondenza di C, dove è stato fissato l'anticorpo di capra anti-anticorpi di coniglio. Questo blocco determina in loco la comparsa di una seconda banda colorata. In questo caso l'IC si forma in seguito alla reazione anticorpi di coniglio/anticorpi di capra anti-anticorpi di coniglio. Proprio per tale motivo questa seconda banda si forma anche in assenza, nel campione in esame, di allergeni di acari (fig. 5C).



Bibliografia consigliata

- Arshad SH - Indoor allergen exposure in the development of allergy and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003; 3:115-120.
- Chapman MD, Vailes LD, Ichikawa K - Immunoassays for indoor allergens. *Clin Rev Allergy Immunology* 2000;18:285-300.
- Feather IH et al. - Cohabiting with domestic mites. *Thorax* 1993;48:5-9.
- Global Strategy for Asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. Part 3 Avoid or Control Asthma Triggers: Nonpharmacological Secondary Prevention. *NHLBI Publication Number 95-3659, 1995.*
- Kuehr J - Mite exposure is a risk factor for the incidence of specific sensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:44-52.
- Mistrello G, Gentili M, Roncarolo D, Antoniotti P, Ottoboni F, Falagiani P - Dot immunobinding assay for detection of mite allergens in house-dust samples. *J Med Entomol* 1998; 35:143-147.
- Mistrello G, Roncarolo D, Ottoboni F - Gli acari della polvere domestica: cenni storici e tcniche per rilevarne la presenza. *Not Allergol* 1998; 17: 128-132.
- Olsen OT et al. - Effectiveness of benzylbenzoate in elimination of house dust mites. *Aerobiologia* 1996;12:3.
- Ottoboni F, Falagiani P, Centanni S - Gli acari allergenici. *Boll Ist Sierot. Milan* 1984; 63:389-419.
- Rijssenbeek-Nouwens LH, Oosting AJ, De Monchy JG, Bregman I, Postma DS, De Bruin-Weller MS - The effect of anti-allergic mattress encasing on house dust mite-induced early and late-airway reactions in asthmatic patients. A double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Allergy* 2002;32:117-125.
- Sidenius KE, Hallas TE, Brygge T, Poulsen K, Mosbech H - House dust mites and their allergens at selected locations in the homes of house dust mite-allergic patients. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1299-1304.
- Tovey ER, Chapman MD, Platt-Mills TAE - Mites feces are a major source of house-dust allergens. *Nature* 1981;289:592-593.
- Wahn U et al. - Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first 3 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:763-769.

APPROPRIATEZZA, QUALITÀ, CORRETTO UTILIZZO DELLE RISORSE ECONOMICHE IN ALLERGOLOGIA

MAURIZIO GALIMBERTI* - FABRIZIO SABA* - EMANUELA PASTORELLI**

* Dipartimento Medico Polo Sanitario Nord - Attività Specialistica di Allergologia

** Dipartimento Servizi Direzionali e di Supporto Generale ASL 11 - Vercelli

Introduzione

Il Servizio Sanitario Nazionale attraversa un difficile momento a causa di forti tensioni indotte dal rinnovamento della propria organizzazione: dall'istituzione delle Aziende sanitarie al *decentramento organizzativo regionale*, al riordino della rete ospedaliera, etc. (PSN 2002-2004).

Questi continui cambiamenti sono dettati dalla necessità di mantenere la spesa sanitaria sotto controllo e di utilizzare al meglio le risorse economiche disponibili per rispondere alle crescenti esigenze di salute. L'*adverse effect* di questi sforzi è rappresentato dal disagio indotto sia negli operatori, che li ritengono un modo per imbrigliare o limitare la loro professionalità, sia negli utenti che paventano una larvata (strisciante ma continua) riduzione dell'assistenza medica in senso lato (1). D'altro canto, la limitazione delle risorse destinate alla sanità è un problema emergente in tutti i paesi europei e la sfida sarà utilizzare al meglio le risorse e le tecnologie disponibili, sempre più raffinate, ma sempre più costose, che di per sé inducono un aumento delle aspettative di guarigione e conseguentemente della *domanda di salute*.

In un contesto così complesso è difficile immaginare come affrontare in maniera organizzata l'assistenza (prevenzione, diagnosi, terapia e riabilitazione) ai soggetti allergici, sempre più numerosi anche nella popolazione proveniente da aree extra-europee (2).

E' necessario proporre ai gestori della sanità modelli organizzativi credibili che garantiscano un buon rapporto costi/benefici, e nel contempo risultino scientificamente appropriati e condivisibili. Quindi possano essere utilizzati dagli operatori secondo "linee guida" atte a raccordare il corretto uso delle risorse umane ed economiche con la qualità e l'appropriatezza delle prestazioni sanitarie erogate (3, 4).

Le pagine seguenti intendono far riflettere gli operatori sanitari allergologi, esaminando l'attuale situazione della sanità, su cosa sta succedendo e succederà con i cambiamenti in atto.

L'intendimento è altresì fornire esempi, realistici ed applicabili, di erogazione delle prestazioni allergologiche nel rispetto dei criteri di scientificità, di appropriatezza e di economicità che oggi sono una *conditio sine qua non* per fornire una adeguata e corretta assistenza agli allergici, con degli strumenti organizzativi e gestionali in grado di rendere accettabili e sostenibili i relativi costi (4, 5).

L'assetto sanitario attuale e le sue problematiche

La salute è un bene meritorio la cui tutela dipende in gran parte dalle risorse economiche disponibili a tale scopo.

In tutto il mondo esiste il problema delle risorse economiche disponibili per la sanità; ciò comporta la necessità di stabilire dei parametri che permettano di individuare quali cure debbano essere considerate prioritarie, e a maggior livello di tutela (ad es. quali prestazioni fornire interamente a carico della collettività e a chi), ed in quale modo affrontare e rispondere alla sempre più articolata domanda di salute dei cittadini (5, 6, 7).

La domanda di salute è in continua crescita sia per la maggiore disponibilità di tecnologia sofisticata sia per l'aumento dell'età media della popolazione, della denatalità persistente, dell'immigrazione e ... delle allergopatie.

Migliore è la qualità tecnica delle cure disponibili, maggiore è la domanda di poterne usufruire per ottenere una qualità di vita crescente anche in correlazione allo stato di salute: risorse limitate impongono un contingentamento delle prestazioni erogabili e delle scelte di priorità assistenziale (2, 8).

Lo sforzo dei gestori della sanità consiste nel coniugare le esigenze economiche con quelle di salute tenendo conto che i cittadini non amano e non accettano una riduzione dei livelli assistenziali.

Attualmente il *mercato della sanità* è tale da generare una distorsione dell'efficienza, dell'efficacia e dell'equità di accesso alle prestazioni in quanto l'allocazione delle risorse è mal distribuita.

E' giocoforza pertanto chiarire come allocare le risorse: che cosa è *sanità* e cosa compete al *sociale* per potere meglio distribuire il denaro necessario per garantire i servizi già erogati, tentare di mettere sotto controllo la spesa e, quando possibile, aumentare il livello complessivo dei servizi disponibili.

I LEA, Livelli Essenziali di Assistenza, rappresentano uno strumento normativo agile ed adattabile nel tempo che identifica gli ambiti, ed i progetti obbiettivo, in cui riversare e distribuire le risorse (*vedi mini glossario*).

Il denaro destinato alla sanità rappresenta una consistente fetta del PIL in tutti i paesi europei. Questo è un dato indipendente dal sistema sanitario pubblico vigente: sia esso organizzato come SSN (UK, Italia), sia organizzato in senso "mutualistico" che si basa cioè su assicurazioni sociali obbligatorie (Germania, Francia) (6).

MINI GLOSSARIO

Allocazione di risorse:

Destinazione di risorse per un certo obiettivo; è efficace se spostando le risorse da un impiego all'altro non si modifica il livello di benessere della collettività.

DH:

Day Hospital

DRG (Diagnosis Related Group):

I DRG sono un codice numerico derivato dall'elaborazione eseguita da un particolare software (grouper) su un set di dati anagrafici e clinici di un determinato paziente riportati sulla SDO (scheda di dimissione ospedaliera).

I codici DRG individuano gruppi di ricoveri che sono clinicamente significativi, omogenei rispetto alle risorse assorbite, derivabili da informazioni cliniche mutuamente esclusive ed esaustive dei ricoveri ospedalieri, di numero ridotto per essere gestibili.

La codifica DRG nacque negli anni '70 negli Stati Uniti quale valutazione interna delle capacità produttive di un ospedale; tali codici sono utilizzati anche in molti paesi europei per finanziare a prestazione le attività di ricovero.

Evidence Based Medicine (Medicina basata sull'evidenza):

Ricerca le migliori prove di efficacia possibile per rispondere ai problemi della pratica clinica quotidiana. Funge da *supporto esperto* che consente di valutare l'appropriatezza dei diversi approcci diagnostici e terapeutici potenzialmente utili in termini di efficacia, efficienza, costo relativo quando si prendono decisioni riguardanti l'assistenza ai singoli pazienti.

Le raccomandazioni *evidence based* per l'approccio ad una qualsiasi procedura clinica hanno un peso diverso (decrescente da A vs D) secondo la tipologia degli studi cui fanno riferimento: A = raccomandazioni basate su meta-analisi o su studi randomizzati controllati; D = raccomandazioni basate sull'esperienza clinica degli esperti.

Efficienza Produttiva:

Migliore quantità di *output* (risultati misurabili) con minor quantità di *input* (risorse assegnate).

Equità:

Uguali opportunità per uguali bisogni (diverso dal concetto di uguaglianza che potrebbe generare delle non equità), ad es. facilità di accesso alle cure per la

stessa patologia indipendentemente dalle caratteristiche etniche, sociali, religiose, economiche dei malati.

ICD 9 (International Classification of Diseases, 9th revision):

Classificazione Internazionale delle Malattie, nona revisione. Tradotta in Italia dall'ISTAT nel 1975, era lo strumento adottato per la codifica delle diagnosi sulla scheda di dimissione ospedaliera fino al 31 dicembre 1999.

ICD 9 CM (International Classification of Diseases, 9th revision, Clinical Modification):

Classificazione Internazionale delle Malattie, nona revisione, Modificazione Clinica. Si tratta di un adattamento statunitense dell'ICD 9 per la codifica delle diagnosi ospedaliere e degli interventi e procedure diagnostico-terapeutiche. Tradotta in Italia dall'ISTAT nel 1998 è lo strumento adottato per la codifica delle diagnosi e degli interventi e procedure sulla scheda di dimissione ospedaliera dal 1° gennaio 2000.

LEA (Livelli Essenziali di Assistenza):

Rappresentano lo strumento che garantisce ciò che viene sicuramente dato al cittadino, stabilendo come ed in quali ambiti riversare le risorse; sono un punto di legame tra programmazione economica e tecnico-sanitaria.

Si tratta di macrocategorie di prestazioni socialmente prioritarie, modificabili nel tempo, in base alle esigenze emergenti, non contemplano una "lista" di prestazioni ma sono implementabili in relazione alla disponibilità di risorse.

I LEA sono classificati in tre macrocategorie di assistenza principali: 1) Assistenza sanitaria collettiva in ambiente di vita e di lavoro; 2) Assistenza distrettuale; 3) Assistenza ospedaliera, a loro volta suddivise nelle specifiche aree di offerta delle prestazioni e delle attività garantite in tutte le regioni.

PAC:

Prestazioni allergologico-complesse

Processo Produttivo:

Sequenza strutturata di attività finalizzate a realizzare un prodotto (oggetto, servizio) che ha valore per il cliente finale.

SDO:

Scheda di dimissione ospedaliera

Il finanziamento complessivamente impegnato per il mantenimento del bene *Salute dei cittadini* (espresso in percentuale del PIL) non è a totale carico della collettività: è divisibile in quota dominante, acquisita dal contributo collettivo con modalità diverse nei vari paesi, e complementare o "privata" a carico dell'utente.

Il finanziamento dominante è a carico della fiscalità generale in UK ed in Italia mentre in Francia, Belgio, Germania, Svizzera, Olanda, pesa sulle assicurazioni sociali obbligatorie, che raccolgono premi sui redditi (datore di lavoro/lavoratore) oppure dalle famiglie, ovvero con un sistema misto (reddito da lavoro/famiglie).

Le risorse complementari possono essere richieste direttamente ai cittadini (ticket o pagamento diretto delle prestazioni) o indirettamente mediante la copertura fornita da assicurazioni volontarie.

I sistemi sanitari pubblici mutualistici (assicurazioni sociali) mettono a disposizione una maggior quantità di denaro rispetto ai SSN.

Oltre a ciò il SSN italiano evidenzia sacche di inefficienza con conseguente cattiva utilizzazione delle risorse.

I sistemi sanitari privati (USA) ricavano le risorse necessarie dal cittadino che usufruisce prevalentemente di un sistema volontario di assicurazione e dispone di livelli di assistenza variabili proporzionati al reddito. Anche nel caso specifico la quota del PIL destinata alla sanità è rilevante (circa 14% complessivo, 6.5% con risorse pubbliche a carico dello Stato) (6).

Le risorse umane, tecniche, economiche devono essere utilizzate efficacemente per soddisfare il bisogno di salute: problemi sociali emergenti (AIDS, salute degli alimenti, immigrazione, denatalità, invecchiamento etc.), aspettative e necessità delle persone, equità del servizio (accesso, qualità, etc.) e qualità tecnica delle prestazioni sanitarie.

Il *leitmotiv* che unisce questi aspetti, e può diventare il perno tra esigenze apparentemente contrastanti quelle dei clinici e degli utenti e quelle dei gestori, è la valutazione dell'appropriatezza delle attività assistenziali, una modalità importante di garanzia di efficiente allocazione delle risorse.

Ciò significa che dobbiamo incominciare a ragionare in termini di rapporto efficienza/efficacia delle prestazioni erogate e non solo in termini di numerosità ed "eticità" delle stesse (8, 9).

L'appropriatezza ed i sistemi di rilevazione

L'appropriatezza di un intervento sanitario è riferita al suo grado di utilità rispetto al problema di salute che lo ha reso necessario.

L'appropriatezza generica si riferisce al livello assistenziale (ricovero ordinario, ricovero a ciclo diurno, ambulatorio, specialistica ambulatoriale, medicina di base) nel quale viene erogata la prestazione sanitaria; considera il principio dell'economicità di impiego delle risorse in termini di modalità di organizzazione e di erogazione dell'assistenza (10).

L'appropriatezza specifica considera indicazioni, efficacia, e modalità di erogazione di interventi diagnostici e terapeutici riferiti al singolo caso. Di fatto verifica il rapporto rischi/rendimento che deve essere tale da renderlo convenientemente erogabile (11).

Se si esaminano le varie situazioni cliniche ci si rende conto di come sia ragionevole dubitare sia dell'appropriatezza specifica

sia di quella generica di molte delle prestazioni normalmente erogate a tutti i livelli nel nostro Paese.

Infatti con la tecnologia oggi disponibile ed una organizzazione efficiente dovrebbero essere predisposte linee guida atte a modulare il livello di *intensità* dell'assistenza, ad esempio da ricovero ordinario a day hospital e da day hospital ad ambulatorio, riducendo i costi per singolo evento, ma garantendo sicurezza ed usufruibilità di prestazioni diagnostiche e terapeutiche tecnicamente anche complesse. Analoghe considerazioni possono essere fatte per l'indicazione all'esecuzione di determinate procedure anche ambulatoriali: spesse volte i malati sono sottoposti a tecniche diagnostiche ed a terapie non efficaci, e/o inutili e/o ridondanti, con relativo aumento dei costi sostenuti, ma nessun ritorno in termini di reale miglioramento dello stato di benessere.

Tutto ciò non migliora certamente il grado di umanizzazione dei servizi e riduce l'equità dell'accesso a prestazioni efficaci. Non per nulla le leggi di riforma della sanità stanno impostando i controlli sulle attività in modo da indirizzare i soggetti erogatori verso la produzione di *effetti utili in termini di salute* e non di numerosità generica delle prestazioni erogate.

L'appropriatezza è uno degli elementi portanti della qualità oggettiva delle prestazioni erogate: dovrebbe correlare l'efficacia della prestazione con il relativo consumo di risorse e garantire un corretto rapporto tra risorse allocate (in termini economici) ed i risultati ottenuti. Il sistema di controllo e di finanziamento è basato sull'attribuzione di codici che identificano una prestazione o una serie di prestazioni o servizi resi disponibili per garantire un certo livello di assistenza.

I DRG (Diagnosis Related Group), sviluppati negli USA negli anni '70, descrivendo l'attività erogata in regime di degenza negli ospedali, misurano il *prodotto ospedaliero* e permettono di valutare il livello di efficienza operativa di un ospedale consentendo così di combinare le necessità di gestori e di clinici.

L'uso di un sistema di remunerazione che sia fondato sul prodotto ha determinato una radicale mutazione nel sistema informativo dell'ospedale con particolare ricaduta sulla tipologia di informazioni necessarie per la gestione dell'ospedale stesso e per la valutazione della rete ospedaliera vista nel suo complesso.

Il modello considera l'ospedale come un'azienda multiprodotto, con numerose linee di produzione, che eroga svariati pacchetti di servizi (diagnostici, chirurgici, alberghieri). Gli utilizzatori (pazienti) sono raggruppabili in sottogruppi che usufruiscono dei servizi offerti in modo simile ed omogeneo quanto a tipologia di problemi clinici e risorse assorbite nel loro profilo di cura.

La remunerazione in funzione del prodotto richiede la disponibilità, in forma aggregata, di informazioni rispetto all'unità di misura del prodotto ospedaliero prevista dal sistema tariffario: il singolo episodio di ricovero, classificato in funzione delle principali variabili anagrafiche e cliniche. I DRG individuano gruppi di ricoveri che sono clinicamente significativi, omogenei rispetto alle risorse assorbite, derivabili da informazioni anagrafiche e cliniche riportate nella scheda di dimissione ospedaliera (SDO), mutuamente esclusive ed esaustive dei ricoveri ospedalieri, di numero ridotto per essere gestibili.

I DRG rappresentano un modo per impostare dei criteri di gestione interna che sono stati poi utilizzati per la valutazione comparativa tra diversi enti ed il sistema di finanziamento degli ospedali stessi in vari sistemi sanitari anche di paesi europei.

Il sistema di per sé non è perfetto e, se mal utilizzato, anziché strumento di gestione come strumento di *produzione vantaggiosa*, può generare delle distorsioni vistose nella qualità e nell'equità dell'assistenza.

I DRG sono attribuiti in virtù di un set ridotto di informazioni presenti sulla SDO: sesso, data di nascita, modalità di dimissione, diagnosi principale di dimissione, altre diagnosi di dimissione, intervento chirurgico principale o parto, altri interventi o procedure.

Le diagnosi cliniche e le procedure vengono codificate secondo il sistema ICD (International Classification of Diseases) che attribuisce codici numerici o alfa numerici ai traumatismi, alle cause di morte e di morbidità, agli interventi chirurgici e alle altre procedure.

Attualmente è in uso nel nostro Paese la classificazione ICD 9 CM che è la modificazione clinica dell'ICD 9 sviluppata negli USA negli anni '80 per conferire maggiore specificità clinica alla classificazione ICD 9 e renderla più adatta alla codifica delle diagnosi di dimissione ospedaliera grazie ad un più elevato livello di dettaglio; è stata inoltre aggiunta una classificazione degli interventi chirurgici e delle procedure diagnostiche.

Dall'analisi dei dati della SDO, elaborata da un software dedicato (DRG Grouper: software di proprietà della 3M che assegna i casi ai singoli DRG utilizzando i dati anagrafici e clinici anzidetti presenti sulla scheda nosologica di dimissione), è possibile attribuire un codice numerico ad ogni evento di ricovero e far corrispondere, secondo le indicazioni ministeriali recepite ed adattate dalle Regioni, un *valore economico* allo stesso. Ciò vale sia per i ricoveri ordinari sia per quelli a ciclo diurno (day hospital) (12).

Il Nomenclatore delle prestazioni ambulatoriali (D.M. n 150 - luglio 1996), adattato nelle varie Regioni (DGR Reg. Piemonte n 105 - 20622 - giugno 1997), fornisce le modalità di codifica della gran parte delle prestazioni ambulatoriali attualmente erogate e ne indica il *valore economico* attribuito remunerando, almeno in teoria, i costi effettivamente sostenuti per l'erogazione di una prestazione appropriata.

In sede di prima applicazione del Nomenclatore, il valore attribuito alle prestazioni ambulatoriali codificate non corrispondeva ad una realistica remunerazione dei costi ma, pur aggiornando alcune delle voci secondo criteri più moderni di classificazione delle attività, rivalutava una *remunerazione* prevista in Nomenclatori risalenti agli anni '80.

Probabilmente era più importante verificare l'effetto della valorizzazione delle prestazioni sui livelli di assistenza utilizzati che non iniziare una vera e propria remunerazione delle attività a prestazione come già avveniva in altri paesi.

D'altra parte era necessario un congruo periodo di valutazione per stabilire quale sarebbe stato l'impatto complessivo sul bilancio della sanità di un incremento delle prestazioni ambulatoriali, se sarebbe corrisposto ad una proporzionale riduzione dei ricoveri ordinari o di day hospital e se l'effetto finale sarebbe stato di un sostanziale equilibrio economico, di una riduzione dei costi oppure un aumento complessivo degli oneri economici.

L'uso di sistemi di rilevazione e remunerazione fondati sul prodotto fornito hanno dei vantaggi in quanto sono adattabili all'evoluzione dei tempi e della tecnologia disponibile in sanità, e sono modificabili anche in termini di valorizzazione economica; dovrebbero rappresentare per gli operatori uno strumento

per misurare l'aspetto economico dell'appropriatezza, fornendo degli indici numerici per l'elaborazione e controllo dell'aderenza al budget attribuito (10, 11, 12).

La limitazione delle risorse, lo spauracchio del budget, la tendenza ad utilizzare il sistema di codifica a DRG come un modo per incentivare i ricoveri e la loro reiterazione, il dimettere pazienti non stabilizzati e/o viceversa la ripetitività degli accessi ambulatoriali inutili e la prescrizione di elenchi infiniti di esami diagnostici, sono fattori che contribuiscono ad un rallentamento del processo di modernizzazione e riducono l'efficienza del sistema sanitario.

Se gli operatori sanitari riuscissero ad indirizzare la loro attività nel senso dell'appropriatezza sarebbe ben più facile predisporre ed operare secondo linee guida in grado di garantire, sempre ed a buon livello, quanto necessario per assistere i cittadini senza alcun *razionamento strisciante* e relativa penalizzazione dei malati (5, 7).

Il futuro potrebbe essere rappresentato da una diversa modalità di lavorare: cooperare in *reti* con vari livelli di comunicazione, pur nella ovvia autonomia professionale, concordare procedure di *sorveglianza* e di trattamento delle malattie, utilizzare modelli educativi ed informativi comuni e condivisi, impegnarsi per selezionare il livello assistenziale più idoneo e codificare correttamente l'attività svolta utilizzando gli strumenti consigliati nei protocolli organizzativi.

L'appropriatezza come metodo di lavoro può essere per tutti un obiettivo del breve e medio periodo ed essere un mezzo con cui gli allergologi possono crescere professionalmente acquisendo un loro specifico ruolo nell'ambito del SSN ed una dignità scientifica ed operativa pari alle altre specialità mediche meglio consolidate nell'organizzazione sanitaria attuale.

Proviamo a fornire degli esempi di quanto detto in termini di auto regolamentazione ed appropriatezza delle prestazioni partendo dall'esperienza sviluppata in Piemonte ed esaminando i progetti di auto regolamentazione in corso.

L'esperienza piemontese

In Piemonte esiste una rete delle attività specialistiche ospedaliere, consolidata da una recente delibera di Giunta (DGR n. 34-29524 del marzo 2000), che ha delineato i criteri di organizzazione e le funzioni attribuite alle attività specialistiche di allergologia. L'obiettivo finale è di arrivare nel tempo a disporre di una rete di servizi strutturati, accreditabili, efficienti ed efficaci, aperti al territorio di riferimento ed in grado di affrontare, da soli o con la collaborazione di altri centri, i quesiti relativi alla prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione degli allergopatici.

Gli allergologi piemontesi dispongono di uno specifico Nomenclatore delle attività specialistiche ambulatoriali di allergologia, in corso di aggiornamento e di rivalutazione delle tariffe, e presto potranno usufruire dell'*Osservatorio regionale per le gravi reazioni allergiche*.

L'*Osservatorio* è un sistema informativo atto a rilevare una serie di dati epidemiologici ed a gestire nel tempo i soggetti a maggior rischio di reazioni allergiche pericolose, nel tempo potrebbe assumere i connotati di uno strumento informatico in grado di attuare, oltre agli obiettivi specifici previsti in fase di progettazione, il raccordo dell'attività clinica e della gestione complessiva delle strutture afferenti alla Rete regionale di allergologia.

Prestazioni allergologiche complesse (PAC)

Un gruppo di lavoro *ad hoc* sta studiando l'appropriatezza dell'erogazione di alcune delle procedure allergologiche, diverse dalla maggior parte delle attività allergologiche ben effettuabili in regime ambulatoriale, e per cui sarebbe opportuno utilizzare una modalità di assistenza più intensiva, ad esempio il ricovero a ciclo diurno o day hospital (DH).

Si tratta di evenienze selezionate ove l'impegno assistenziale, ovvero il rischio insito nella storia dell'ammalato, ovvero la procedura diagnostico/terapeutica risulta più complessa dell'atteso e richiede di disporre di un'assistenza più intensa e protratta del regime ambulatoriale.

Quest'ultimo criterio è rilevabile nei regolamenti del day hospital redatti in varie aziende piemontesi in applicazione del

ricepimento di indicazioni legislative nazionali e regionali. Lo studio e la definizione delle PAC rappresentano un modo per presentare ai Gestori della sanità dei criteri di appropriatezza per lo svolgimento di specifiche attività specialistiche in linea con quanto richiesto ai *programmatori regionali ed ai controllori della spesa*.

Si possono definire PAC prestazioni di diagnosi e/o terapia di patologia allergica, o immunomediata, caratterizzate da:

- alta complessità tecnica e/o necessità di nursing intensivo
- procedure di diagnosi e terapia ad alto rischio di patologia iatrogena grave o effettuate su soggetto a rischio di reazione grave per documentati precedenti clinici.

Si tratta di attività sanitaria codificata nell'ICD 9 CM, prevista nel Nomenclatore tariffario delle prestazioni ambulatoriali (DGR n° 105/20622 del 30 giugno 1997) e nella DGR di finanziamen-

Esempio di Prestazione Allergologica Complessa corredata delle Linee Guida per definire e rilevare la prestazione e dei codici ICD 9 CM da inserire nella SDO

La vaccinoterapia anti-allergica con modalità *rush therapy* è già accettata, in via sperimentale, dai sistemi di rilevazione della Regione Piemonte come procedura eseguibile in day hospital, in attesa di un completamento delle proposte in studio e della successiva ratificazione formale di altre PAC (nel contesto di una più ampia programmazione dei LEA regionali riguardanti varie specialità).

PAC 01 - Vaccinoterapia anti-allergica con modalità RUSH

Definizione della prestazione: La *rush therapy* consiste nella somministrazione di estratto per vaccinoterapia anti-allergica a dosi crescenti ed a distanza ravvicinata al fine di raggiungere la dose efficace di terapia di mantenimento in un tempo molto più breve di quello usualmente necessario secondo gli schemi di somministrazione tradizionali utilizzati nella stragrande maggioranza dei soggetti trattati ambulatorialmente.

Le modalità di somministrazione della terapia sono varie e descritte dalla letteratura internazionale. Usualmente è effettuata in alcuni casi selezionati di soggetti allergici e riguarda principalmente soggetti allergici al veleno di imenotteri che corrispondano ai requisiti di selezione specificati (modo A). Con il metodo della *rush therapy* è possibile l'effettuazione di vaccinazione anti-allergica anche verso allergeni diversi dagli imenotteri in casi particolarmente selezionati (modo B).

Requisiti di selezione dei pazienti

Modo "A": accertata sensibilizzazione allergica al veleno di imenotteri con test in vivo ed in vitro, pregresse reazioni *near fatal* alla puntura spontanea (soprattutto da ape in allergici di sesso femminile), indicazione certa alla vaccinoterapia anti-allergica, esclusione di terapie con beta bloccanti ed ace inibitori.

Modo "B": la *rush therapy* è effettuata per allergeni diversi dal veleno di imenottero (ad esempio inalanti, lattice, etc) in soggetti con gravi pregresse reazioni a vaccinazioni precedenti, sintomi respiratori mal controllabili dalla sola terapia medica, instabilità psicologica, vaccinoterapia con allergeni di recente introduzione in commercio, che necessita di una maggiore attenzione e di un congruo monitoraggio.

Modalità di esecuzione (modo "A e B"): DH in ambiente protetto *ad accessi multipli* (da uno fino ad un massimo di sette, secondo i protocolli scientifici accreditati per il veleno di imenotteri); è previsto

l'incannulamento di una vena nei protocolli ultra rapidi.

Modalità di Monitoraggio (modo "A e B"): scheda di rilevazione dei parametri vitali (FC, PA, FR, reattività cutanea) e delle eventuali reazioni avverse, cutanee e non, prima della terapia e ogni 15/30 primi dopo l'inoculo per il periodo di 4/8 ore secondo quanto previsto dai protocolli.

Il protocollo utilizzato ed i criteri di selezione del paziente devono essere specificati e descritti nella cartella clinica del DH.

Codifica secondo ICD 9 CM:

Modalità A: nella SDO è riportata la diagnosi principale "Effetti tossici di veleno animale" **989.5**

Altre codifiche (prestazioni):

- Vaccinoterapia anti-allergica **99.12**
- Incannulamento vena **38.99**
- Monitoraggio funzioni vitali **89.61**

Peso specifico del DH = 0.1265 (x 2305) pari a Euro 291,582 per accesso.

Modalità B: nella SDO deve essere riportata la diagnosi principale secondo l'allergene/la manifestazione clinica considerata:

1. "Effetti tossici del lattice" **989.82**

Altre codifiche (prestazioni):

- Vaccinoterapia anti-allergica **99.12**
- Incannulamento vena **38.99**
- Monitoraggio funzioni vitali **89.61**
- Spirometria **89.37.1**

Peso specifico del DH = 0.1265 (x 2305) pari a Euro 291,582 per accesso.

2. "Reazioni allergiche" **995.0**

Altre codifiche (prestazioni):

- Vaccinoterapia anti-allergica **99.12**
- Incannulamento vena **38.99**
- Monitoraggio funzioni vitali **89.61**
- Spirometria **89.37.1**

Peso specifico del DH = 0.1256 (x 2305) pari a Euro 289,508 per accesso.

to della attività di ricovero regionale (DGR n 36-5380 del 25 febbraio 2002), che affronta specifiche esigenze indotte dalla necessità di curare *soggetti che presentano un elevato rischio di reazione* e/o perché assistibili solo con l'effettuazione di *prestazioni intrinsecamente a maggior rischio di reazioni avverse*.

Le PAC soddisfano ai requisiti previsti dai LEA e dalle norme di buona pratica clinica:

- Sono rivolte ad un numero limitato di soggetti allergici ben identificati e identificabili con particolari esigenze cliniche che corrispondono alle indicazioni raccomandate.
- Sono efficaci, come rilevabile dalle evidenze scientifiche della letteratura.
- Sono appropriate, soddisfano il principio dell'economicità e dell'uso efficiente delle risorse.

Per ciascuna prestazione complessa viene preparata una descrizione analitica comprendente:

- Identificazione della prestazione.
- Requisiti di selezione dei pazienti.
- Procedure diagnostiche e terapeutiche (comprehensive delle modalità di monitoraggio medico ed infermieristico).
- Modalità di codifica ICD 9 CM (per il riconoscimento, valorizzazione e controllo).
- Fac-simile di modello di consenso informato.

A titolo di puro esempio si riporta una esemplificazione delle prestazioni allergologiche complesse identificate dal gruppo di lavoro regionale e sulla cui definizione operativa si sta lavorando.

Branca 01 / PAC 01 - Vaccinoterapia antiallergica con varie modalità "RUSH" (day hospital)

Branca 01 / PAC 02 - Challenge diagnostico specifico per Fans: asma da aspirina (day hospital)

Branca 01 / PAC 03 - Challenge diagnostico specifico per Fans: altre reazioni da aspirina (day hospital)

Branca 01 / PAC 04 - Challenge diagnostico specifico per additivi, alimenti, antibiotici negli adulti (day hospital o ricovero ordinario)

Branca 01 / PAC 05 - Challenge diagnostico specifico per alimenti, additivi, farmaci in età pediatrica (day hospital o ricovero ordinario)

Conclusioni

In un sistema di risorse limitate è necessario cercare di coniugare *qualità* con numero delle prestazioni e con i limiti imposti dai budget assegnati dalle Regioni ai Direttori Generali per raggiungere gli obiettivi del PSN (programmatici - ideali) e quelli specifici regionali ed aziendali attraverso i vari strumenti della programmazione locale.

Non solo, ma l'evoluzione futura è verso una sempre maggiore integrazione delle risorse disponibili in un dato territorio, quindi verso una maggiore apertura all'esterno ed una maggiore specializzazione: l'eccellenza potrebbe diventare la normalità necessaria per essere *dentro il sistema* (e non solo delle singole attività specialistiche ma di tutte le attività di un presidio).

Nessuna specialità medica è *al sicuro* in termini di mantenimento del proprio prestigio e ruolo nell'ambito dell'organizzazione sanitaria.

Oggi è necessario evolvere e fornire delle risposte serie ai bisogni di salute, pertanto gli operatori sanitari dovrebbero usare coscientemente, con giudizio, le migliori evidenze tecnico-scientifiche attuali per curare le necessità dei singoli malati scegliendo il migliore impatto economico correlato alla migliore evidenza clinica disponibile.

Accettare questo postulato significa scegliere le pratiche terapeutiche con il più elevato rapporto Qualità/Risorse Impiegate ed utilizzare strumenti ed indicatori che permettano di valutare quale sia la cura migliore dal punto di vista economico (9).

Evolvere significa anche autoregolamentare le modalità con cui fornire prestazioni basandosi sull'evidenza scientifica ed essere coerenti con le indicazioni legislative che sono lo strumento che nel medio termine modifica in modo sostanziale l'approccio ai bisogni di salute.

E' necessario uno sforzo degli operatori perché si rendano conto che le attuali modalità di erogazione e di codifica delle attività sanitarie possono essere uno strumento utile per il mantenimento sia della qualità scientifica sia del numero delle prestazioni erogabili pur nel contesto di risorse limitate.

Non solo, scegliere la modalità di risposta più idonea, secondo le indicazioni cliniche e le linee guida, contribuisce ad una migliore allocazione delle risorse e permette di raggiungere coerentemente gli obiettivi etici di *buona pratica clinica*.

RINGRAZIAMENTI

Gli autori ringraziano i colleghi che cooperano attivamente al gruppo di lavoro regionale per l'elaborazione dei P.A.C.:

Dr. Maria Maspoli, Sig.ra Caterina Attisano funzionari della Regione Piemonte,
Dr. Gianni Cadario, Dr. Aurelia Carosso, Prof. Giovanni Rolla, Dr. Marco Ronco, Dr. Giuseppina Zanierato

Bibliografia essenziale

1. Sizia C. - Il futuro prossimo venturo. *Il Medico Ospedaliero* 2002;16(3):8-9.
2. Tedeschi A., Barcella M., Dal Bo G. A., Madonna A. - L'immigrazione nei paesi industrializzati come fattore di rischio per asma e allergia: possibile ruolo dell'inquinamento ambientale. *Asma e Allergia* 2002;4:5-14.
3. Barnes J.P. - The politics of health economics. *Eur Respir Rev* 1995; 5:30,288-291.
4. Greenhalgh T. - How to read a paper. The basic of evidence based medicine. *BMJ Publishing Grouped*. 1997, Edizione italiana - *Infomedica* 1998.
5. Domenighetti G.F. - Definizione di priorità sanitaria e razionamento. *Tendenze Nuove* 2001;21(2):4-14.
6. Mussa A. - Sistemi sanitari a confronto. *Atti Seminario - Strasbourg, 11 giugno 2002*.
7. Albini S., Trabucchi M. - La continuità assistenziale. *Tendenze Nuove* 2001;21 (2):15-19.
8. Baiardini I., Pasquali M. - Valutazione della qualità di vita nelle allergopatie respiratorie. *Pneumorama* 2001; 4: 52-54.
9. Sullivan S.D., Weiss K.B. - Health economics of asthma and rhinitis II. Assessing the value of interventions. *IACI* 2001;107 (2):203-210.
10. Langiano T. (Gruppo tecnico del Ministero Sanità - DM 22 giugno 2000) - L'aggiornamento del sistema di remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera. *Tendenze Nuove* 2001;21 (2/3):133-148.
11. Baglio G., Materia E., Vantaggiato G., Peducci C.A. - Valutare l'appropriatezza dei ricoveri con i dati amministrativi, ruolo degli APR-DRG. *Tendenze Nuove* 2001;21(1):51-69.
12. Tarone F. - DRG/ROD e nuovo sistema di finanziamento degli ospedali. *Pensiero Scientifico*, ed. 1996.

Legislazione essenziale di riferimento

NAZIONALE

- D.M. n 169 del 14 dicembre 1994 - "Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera"
- D.M. n 150 del 22 luglio 1996 - "Prestazioni specialistiche ambulatoriali erogabili nell'ambito del Servizio Sanitario nazionale e relative tariffe"
- DPR n 201 del 23 luglio 1998 - "Approvazione del Piano sanitario nazionale per il triennio 1998-2000"
- D. L.vo n 229 del 19 giugno 1999 - "Norme per la razionalizzazione del Servizio sanitario nazionale, a norma dell'art. 1 della legge 30 novembre 1998, n. 419"
- Il Nuovo PSN 2002-2004

REGIONE PIEMONTE

- DGR n 105 - 20622 del 30 giugno 1997 - "Nomenclatore tariffario delle prestazioni ambulatoriali"
- L.R. n 61 del 12 dicembre 1997 - "Norme per la programmazione sanitaria e per il PSR per il triennio 1997-1999"
- DGR n 32 - 29522 del 1° marzo 2000 - "Art. 8 ter DLgs. 229/99. Modalità e termini per la richiesta ed il rilascio dell'autorizzazione alla realizzazione di strutture e all'esercizio di attività sanitarie e socio-sanitarie"
- DGR n 34 - 29524 del 1° marzo 2000 - "Sviluppo della rete regionale ospedaliera di Allergologia ed istituzione dell'Osservatorio Regionale per le gravi reazioni allergiche"
- DGR n 36 - 5380 del 25 febbraio 2002 - "Ridefinizione delle tariffe per attività ospedaliere effettuate dagli erogatori pubblici ed equiparati del Servizio Sanitario Regionale"

LA RETE REGIONALE DI ALLERGOLOGIA DELLA REGIONE PIEMONTE E L'OSSERVATORIO REGIONALE PER LE GRAVI REAZIONI ALLERGICHE

MAURIZIO GALIMBERTI* - MARIA MASPOLI** - GIANNI CADARIO***

* *Responsabile Attività di Allergologia ASL 11 Vercelli
Consulente in Comando c/o l'Assessorato alla Sanità Regione Piemonte*
** *Funzionario Direzione Programmazione Sanitaria
Assessorato alla Sanità Regione Piemonte*
*** *Direttore S.C. Allergologia e Immunologia Clinica
Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista di Torino (Molinette)*

In data 23 gennaio 2003 presso l'Aula Magna della Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista di Torino (Molinette) è stata presentata la Rete di Allergologia della Regione Piemonte e l'Osservatorio Regionale per le Gravi Reazioni Allergiche.

La Regione Piemonte da almeno 15 anni è particolarmente attenta al graduale aumento delle malattie allergiche nell'ambito della popolazione generale ed all'evoluzione della disciplina Allergologia e Immunologia Clinica, elaborando ed approvando, prima tra le Regioni italiane, disposizioni e norme adeguate per promuovere e garantire l'assistenza ai malati allergici su tutto il territorio piemontese.

In accordo con quanto raccomandato dal PSN 2002/2004 (parte seconda) in tema di malattie respiratorie e allergiche ("... si rende necessario migliorare, tramite sistemi di sorveglianza mirati, la conoscenza dell'epidemiologia dell'asma e delle patologie allergiche e del ruolo eziologico di fattori genetici, personali ed ambientali, nonché dell'efficacia dei metodi per la riduzione dell'esposizione agli allergeni nell'ambiente e negli alimenti e la valutazione dell'impatto di tali metodi sulla salute ... E' necessario inoltre promuovere campagne di educazione e formazione per il personale") la Regione Piemonte ha impostato da molto tempo una organizzazione delle attività di Allergologia inserendo tale disciplina nell'ambito delle "Azioni programmate di prevenzione, diagnosi e cura delle allergopatie" nei Piani sanitari Regionali 1985/1987, 1990/1992, 1997/1999.

Dal 1993 la Regione Piemonte contribuisce all'acquisizione dei vaccini anti-allergici prescritti nell'ambito delle proprie strutture pubbliche accollandosi il 50% della spesa: il contributo dell'SSR piemontese per questa terapia non è mai venuto meno anche nei momenti di maggiore difficoltà di bilancio.

L'Educazione Medica Continua dei medici e di altri operatori sanitari, addetti alle attività di allergologia, è sempre stata una priorità: dal 1990 al 2002 le direzioni regionali e gli uffici competenti hanno contribuito ad organizzare, e finanziare, 23 Corsi di aggiornamento professionale.

Dal 1994 al 2000 è stata promossa e sviluppata la cooperazione dei centri di Allergologia al progetto PriOR, attivato per effettuare una sorveglianza attiva delle malattie professionali,

per la diagnosi e la segnalazione dei casi di asma e dermatiti allergiche da contatto professionali; questa attività è tuttora in corso ed è coordinata dall'allergologia della S.C. Medicina del Lavoro dell'ASO di Novara.

Nel 1997 è stato elaborato e deliberato il Nomenclatore tariffario regionale per la branca Allergologia (DGR 105/20622 del 30 giugno 1997) con la valorizzazione, e le linee guida per la relativa rilevazione, delle principali procedure diagnostiche e terapeutiche; nello stesso anno il Piano Sanitario Regionale (PSSR 1997/99 - L.R. 61 del 12 dicembre 1997) ha previsto l'inserimento delle attività di allergologia nei piani di organizzazione delle ASL/ASO ed ha definito gli obiettivi regionali per l'Allergologia.

Con la D.G.R. n° 34-29524 / 2000 è stata istituita la Rete Ospedaliera Regionale e l'Osservatorio per le gravi reazioni allergiche.

Alla Rete Regionale di Allergologia (DGR 34 - 29524 / 2000) viene affidata la prevenzione, la diagnosi, la terapia, la riabilitazione e la vaccinoterapia anti-allergica. La Rete ha il compito di fornire le prestazioni "essenziali" garantite. E' organizzata in ambito ASL/ASO (provinciale) e prevede la presenza e supervisione dello specialista nelle strutture di riferimento sovrazonali (dal 2000 è operativa la prima Struttura Complessa di Allergologia a Direzione Ospedaliera presso l'ASO S. Giovanni Battista - Molinette).

I Centri di riferimento svolgono le funzioni di base e garantiscono le attività di riferimento attribuite (per le quali è prevista una verifica periodica). Sono diretti da specialisti in Allergologia e Immunologia Clinica, supportano altri centri della rete e cooperano ai programmi di sorveglianza ed alla sperimentazione dei modelli gestionali regionali. Si interfacciano con altre strutture (Università, IRCCS) per la gestione delle malattie autoimmuni. Promuovono e sviluppano cultura ed interazione con altre specialità ed una nuova mentalità gestionale negli operatori. Perseguono infine l'obiettivo di una rete di servizi accreditati e ben organizzati, in grado di garantire una risposta corretta e "completa" ai bisogni degli utenti

Gruppi di Lavoro regionali "aperti" svolgono una intensa attivi-

tà di elaborazione e promozione per realizzare alcuni progetti organizzativi ritenuti necessari e di qualità:

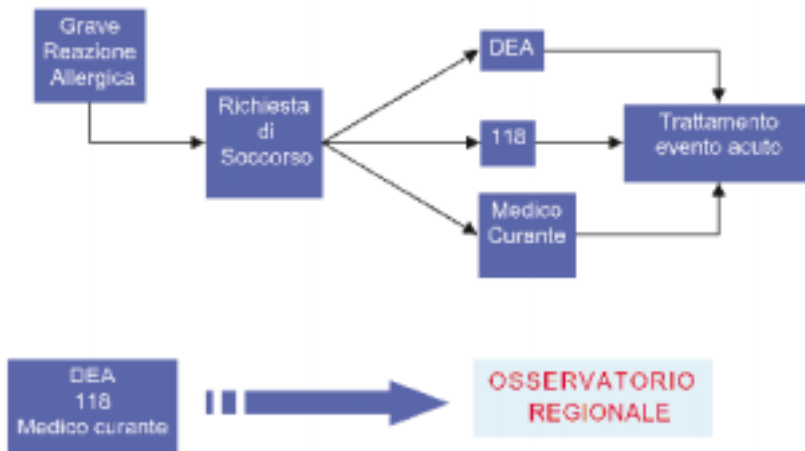
- Asma ed allergia in gravidanza con l'obiettivo di garantire adeguata assistenza pluridisciplinare alle donne allergiche gravide (è già stato pubblicato ed in via di diffusione un opuscolo informativo ad hoc)
- Predisposizione di percorsi latex-safe nelle ASL/ASO
- Implementazione delle Linee guida diagnostico terapeutiche (è stato presentato un "Protocollo regionale per la determinazione e delle IgE totali e specifiche nella diagnostica

- allergologica in vitro", frutto di un lavoro comune svolto da Medici di Base, Allergologi e Laboratoriisti, con l'obiettivo di razionalizzare le richieste per migliorare la qualità complessiva degli esami e ridurre l'onere economico da utilizzo incongruo)
- Uniformità dell'informazione per il "Consenso informato" e delle indicazioni comportamentali preventive per le varie allergopatie utili per gli utenti.
- Codifica delle procedure/prestazioni di particolare complessità (PAC - Prestazioni Allergologiche Complesse) da svolgere in ambiente protetto (DH o RO) definendo congruità e modalità di erogazione delle stesse

- Proposta e realizzazione di corsi di aggiornamento accreditati ECM (5 corsi per medici ed altre figure professionali previsti per il 2003)

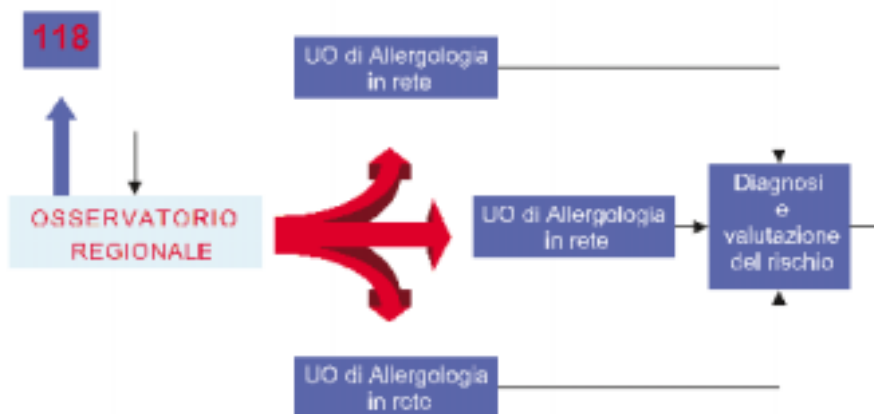
Figura 1

Flow Chart: Flussi in entrata



1. Trattamento evento acuto: si effettua la segnalazione dei casi all'Osservatorio regionale

Flow Chart: Flussi in uscita



2. L'Osservatorio attiva i centri periferici e ne riceve le conclusioni diagnostiche. I casi a maggior rischio sono segnalati automaticamente al database del 118 regionale.

DEA= Dipartimento Emergenza Accettazione
 UO= Unità Operativa

Il Piemonte è stata la prima Regione italiana a dotarsi di norme atte a supportare le RETI epidemiologico-assistenziali promosse ed elaborate per affrontare adeguatamente patologie ad ampia diffusione (ad esempio Diabetologia, Oncologia, Neuropsichiatria Infantile, Rete dei Trapianti). La Rete di Allergologia della Regione Piemonte è il primo esperimento Europeo di una RETE informatica in grado di rilevare dati epidemiologici, garantire l'assistenza dei soggetti allergici a rischio e permettere la gestione della RETE stessa.

Parte integrante della rete ed espressione logistico-organizzativa della stessa è l'"Osservatorio Regionale per le Gravi Reazioni Allergiche" nato dall'osservazione che alcune manifestazioni allergiche e pseudoallergiche sono potenzialmente a rischio di determinare quadri clinici anche mortali (ad es. reazioni avverse a farmaci, conseguenti a punture di imenotteri, ad infusione di mezzi di contrasto per indagini radiografiche, ad ingestione di alimenti o additivi alimentari, intraoperatorie da allergia a farmaci anestetici o al lattice di gomma, ecc.) e che la reale incidenza e prevalenza delle gravi reazioni allergiche non sono al momento note con precisione.

Le reazioni allergiche sistemiche gravi, dopo le terapie d'urgenza e rianimatorie prestate abitualmente con tempestività e perizia (nei presidi di P.S., sulle ambulanze medicalizzate del 118, nei reparti di Rianimazione, ecc.), sono abitualmente lasciate all'autogestione del paziente che non sempre è in grado di stimare correttamente la reale gravità dei sintomi manifestati e

soprattutto non conosce le possibilità di diagnosi, terapia e profilassi relative alla sua malattia. Molto spesso il paziente non sa neppure di potersi rivolgere ad una Unità Operativa di Allergologia della Rete regionale, compromettendo la possibilità di giungere ad una diagnosi corretta e conclusiva. Infatti in questi casi l'unico intervento clinico valido consiste nel mettere in atto tutte le procedure diagnostiche necessarie per evidenziare, quando possibile, l'agente eziologico responsabile della reazione ed i meccanismi patogenetici attraverso cui esso agisce. Nel sospetto di reazione allergica è competenza dell'Allergologo valutare adeguatamente la situazione clinica ed impostare le procedure diagnostiche-terapeutiche ed i criteri di profilassi atti a prevenire ulteriori reazioni potenzialmente fatali.

Bisogna considerare che il soggetto che sperimenta una grave reazione di tipo anafilattico è solitamente di giovane età, è da considerare altamente a rischio di manifestare nuovi episodi potenzialmente fatali (almeno fino al chiarimento diagnostico) e vive un periodo di incertezza e di paure rafforzato dall'atteggiamento di amici, vicini, parenti che tendono ad enfatizzare i rischi futuri. Alcuni medici tendono poi a negare qualsiasi

ulteriore intervento terapeutico (se non quelli "al bisogno") anziché adoprarsi per trovare una interpretazione corretta delle reazioni lamentate ed una risposta clinica concreta ed efficace. Obiettivi primari del progetto "Osservatorio", oltre alla sorveglianza attiva degli eventi clinici gravi, sono il corretto inquadramento specialistico (di diagnosi, terapia e prevenzione) e la gestione del paziente successiva all'intervento d'urgenza e/o rianimatorio.

Lo strumento attuativo è rappresentato dalla realizzazione di un percorso protetto che permette al paziente di essere guidato ed assistito nelle fasi successive all'evento acuto e il coordinamento organizzativo dei centri di Allergologia, facenti parte della rete operativa regionale ed in grado di rispondere ai vari quesiti diagnostico-terapeutici.

Il sistema informatico gestionale (già attivato ed in continuo miglioramento per una ottimizzazione flessibile ed efficace) consente sia di realizzare gli obiettivi di gestione continuativa del paziente allergico grave sia di fornire una adeguata continuità assistenziale a qualsiasi cittadino piemontese, anche in sedi diverse da quella della abituale residenza.

Si è svolto a Torino il 23 gennaio un incontro sul tema "La Rete allergologica regionale e l'Osservatorio regionale per le gravi reazioni allergiche".

Con la moderazione del Dr. Maurizio Galimberti e dal Prof. Francesco Enrichenz, è stato fatto il punto sull'organizzazione generale della rete allergologica ospedaliera piemontese.

La Dr.ssa Maria Maspoli (Funzionario della Regione Piemonte) ha presentato l'esperienza piemontese sull'organizzazione in "Rete" di attività sanitarie in ambito regionale illustrandone il significato e gli obiettivi di qualità raggiungibili.

Il Dr. Gianni Cadario (Direttore Struttura Complessa di Allergologia delle Molinette e Responsabile dell'Osservatorio) ha illustrato la storia e l'evoluzione dell'Osservatorio regionale, dall'idea iniziale all'organizzazione al momento dell'esordio, sottolineando obiettivi e finalità del progetto.

Il significato clinico, epidemiologico, i fattori di rischio ed i criteri di classificazione delle gravi reazioni allergiche adottati dai Centri della Rete piemontese sono stati presentati dal Prof. Giovanni Rolla (Cattedra di Allergologia e Immunologia Clinica all'Università di Torino).

Infine l'Ing. Bruno Belliero ha presentato la prima versione del programma gestionale dell'Osservatorio e l'importanza di uno strumento informatico adeguato per garantire il corretto funzionamento di una rete di servizi sanitari.

L'ATTIVITA' DELLA RETE DI MONITORAGGIO DEGLI AEROALLERGENI NEL 2002

FRANCESCA SOFRI* - PAOLA DE NUNTIIS**

* Associazione Italiana di Aerobiologia (AIA) - c/o ISAC-CNR - Bologna

** Facoltà di Scienze Ambientali - Università di Urbino

La Rete Italiana di Monitoraggio degli Aeroallergeni è composta da circa 90 Centri, distribuiti in tutto il territorio nazionale (Fig. 1), che misurano ogni settimana le concentrazioni giornaliere in aria di 55 tipi di pollini e 19 tipi di spore fungine. La Rete, nata nel 1985, è coordinata dall'Associazione Italiana di Aerobiologia (AIA) in collaborazione con l'Istituto di Scienze dell'Atmosfera e del Clima del Consiglio Nazionale delle Ricerche (ISAC-CNR).

Nel 2002 la Rete, parte della European Aeroallergen Network - European Pollen Information (EAN-EPI), ha ottenuto una

visibilità internazionale anche nell'ambito del bollettino pollinico del Mediterraneo (Medaeronet) e dei progetti europei SPRING (System for Pollen Related Information Gathering) e ASTHMA (Advanced System of Teledetection for Healthcare Management of Asthma).

Nel 2002, il "Metodo di campionamento e conteggio dei granuli pollinici e delle spore fungine aerodisperse", proposto da ISAC-CNR a UNI (UNI U53000810), è stato approvato dal Gruppo di Lavoro Qualità dell'Aria (GL4) e dalla Commissione Ambiente. Il Metodo è disponibile in versione pdf nel sito dell'Associazione, www.isac.cnr.it/aerobio/aia, cliccando su "Metodo Standard".

Utilizzando i dati della Rete, AIA e ISAC-CNR diramano settimanalmente le previsioni nazionali del polline. Le previsioni, aggiornate ogni mercoledì, sono disponibili su sito Web in due pagine, una ad accesso libero (www.isac.cnr.it/aerobio/aia/POLTEXT.html) e una ad accesso tramite password (www.isac.cnr.it/aerobio/polline.html). Nel 2002 gli accessi alla pagina libera hanno toccato punte oltre i 1.700 a settimana. Le previsioni sono state diffuse anche via radio (emittenti collegate al Circuito Nazionale Radiofonico della SPER HdP).

Osservando l'andamento delle concentrazioni polliniche durante l'anno 2002, e confrontandolo con quello dell'anno precedente, si possono ottenere molte informazioni interessanti. Per una rappresentazione più realistica della distribuzione dei pollini, il territorio italiano viene suddiviso in 7 aree climatiche: Alpi, Valle Padana, Nord Adriatico, Nord Tirreno, Sud Adriatico, Sud Tirreno, Calabria e isole (www.isac.cnr.it/aerobio/polline.html). Si segnala che nei diversi grafici elaborati per le singole aree sono utilizzate scale differenti.

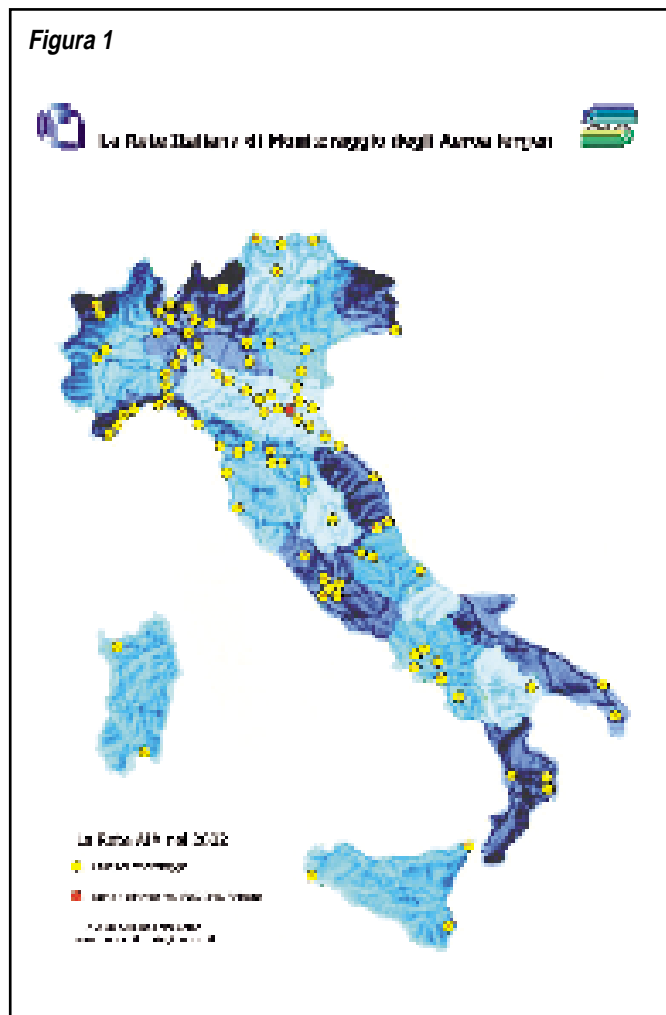
Graminacee

I pollini di Graminacee sono, come è noto, la principale causa di pollinosi in Italia, in particolare nelle zone centro-settentrionali.

Nel 2002, la comparsa dei pollini di Graminacee è avvenuta in ritardo rispetto al 2001 nel Sud Adriatico, Nord Adriatico, Nord Tirreno e Sud Tirreno.

La produzione è stata nettamente inferiore rispetto al 2001, che era stato un anno di particolare abbondanza per i pollini di Graminacee. La differenza è particolarmente evidente nel Nord Tirreno (Fig. 2), Sud Tirreno, Sud Adriatico e Valle Padana (Fig. 3), ma anche nelle Alpi e nel Nord Adriatico (Fig. 4). La causa principale della ridotta emissione di pollini di Graminacee rispetto al 2001 è sicuramente il lungo periodo di siccità

Figura 1



dell'inverno-primavera 2002, esteso a tutta la penisola. L'unico caso in cui la produzione non è calata rispetto al 2001 è quello di Calabria e isole (Fig. 5), dove la piovosità è notoriamente limitata: qui prosegue l'andamento crescente già iniziato negli anni precedenti.

Per quanto riguarda i picchi di concentrazione dovuti alla fioritura delle varie specie di Graminacee, si osserva che nelle Alpi è confermato l'andamento stagionale con due picchi nei mesi di giugno e luglio, mentre diminuisce notevolmente il valore dei picchi. In Calabria e nelle isole l'andamento è abbastanza simile a quello del 2001, benché meno soggetto a fenomeni causati da variazioni meteorologiche. Nel Nord Adriatico l'anno 2002 non segue l'andamento abituale: al posto di un unico picco principale si osservano tre punte con valori simili di concentrazione pollinica. Nel Nord Tirreno il 2002 risulta un anno più regolare rispetto al 2001, che mostrava anomalie sia per quanto riguarda i valori di concentrazione pollinica del picco che per la morfologia della curva. Nel Sud Adriatico e nel Sud Tirreno, la morfologia della curva rimane simile a quella del 2001, mentre i valori sono nettamente inferiori. Nella Valle Padana non si evidenzia un picco ben definito e si raggiungono valori molto più bassi rispetto al 2001 (70 contro 270); nei mesi successivi, invece, le morfologie delle due curve sono confrontabili, pur con valori diversi.

Urticacee

I pollini prodotti dalle piante della famiglia delle Urticacee, e in particolare dal genere *Parietaria*, rappresentano la seconda causa di pollinosi dopo le Graminacee, soprattutto nell'Italia meridionale e nelle isole. Nel 2002 la comparsa dei pollini di Urticacee avviene in netto ritardo rispetto all'anno precedente nel Sud Adriatico (inizio marzo anziché inizio gennaio, Fig. 6) e nel Sud Tirreno (febbraio anziché gennaio).

La quantità complessiva di polline di Urticacee emessa nella stagione risulta inferiore rispetto al 2001 nel Sud Adriatico (valori del picco dimezzati, durata della stagione inferiore), Sud Tirreno, Alpi, Calabria e isole. La quantità è invece maggiore nel Nord Adriatico.

In Nord Adriatico, Alpi e Calabria e isole le morfologie delle due curve 2001 e 2002 sono confrontabili.

Figura 2

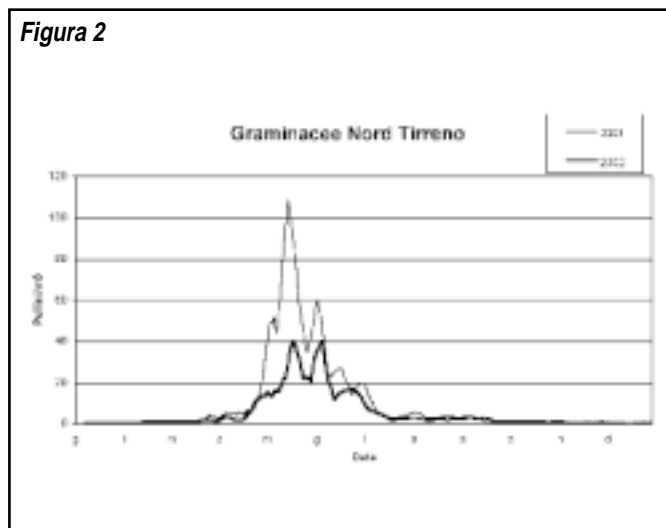


Figura 3

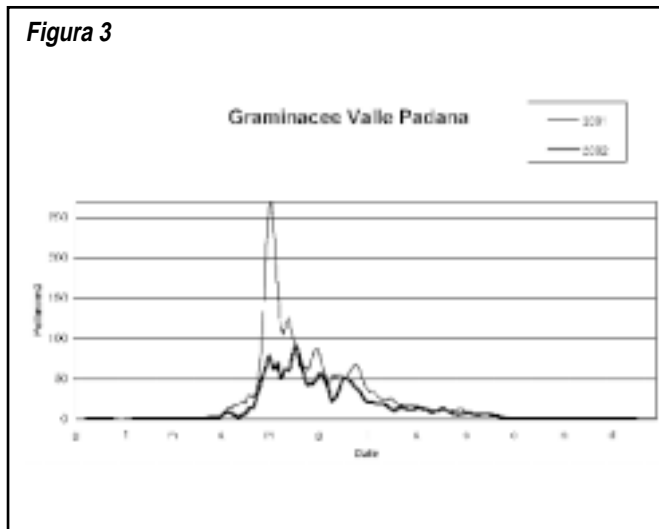


Figura 4

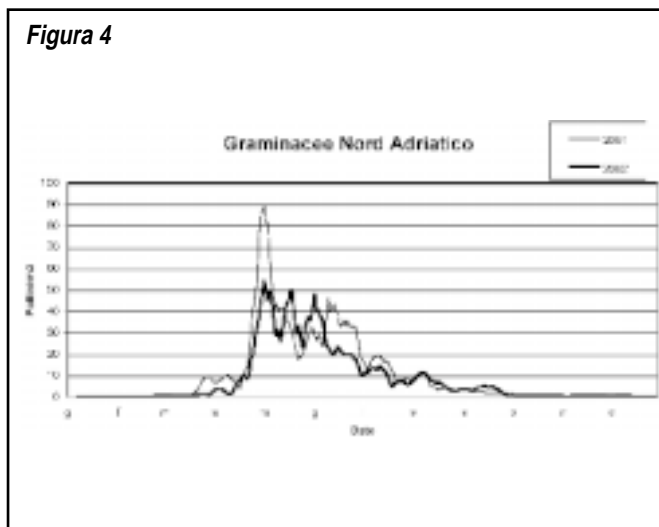


Figura 5

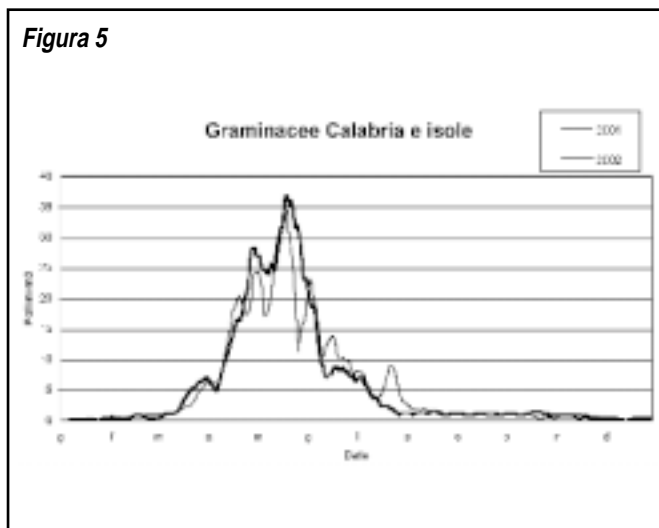


Figura 6

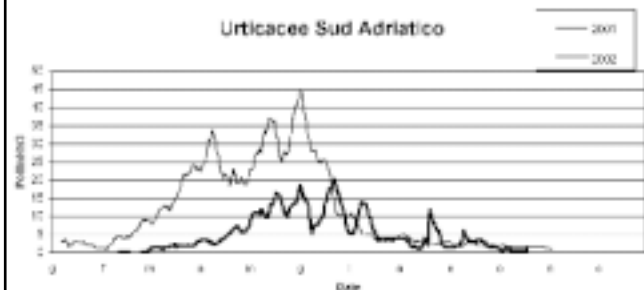


Figura 9

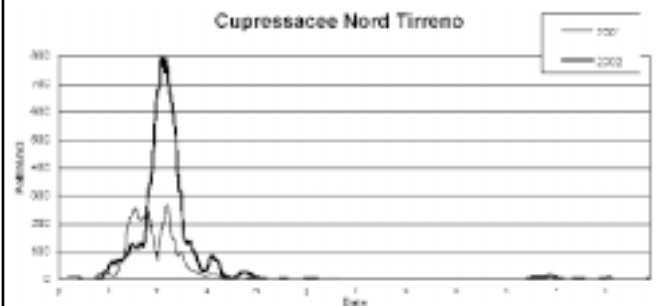


Figura 7

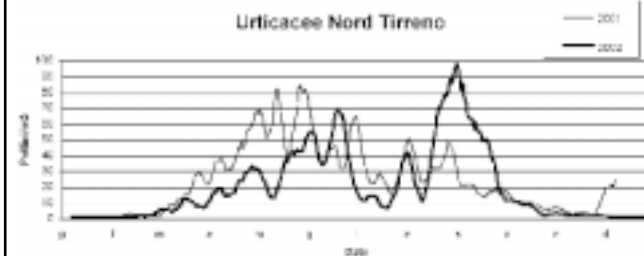
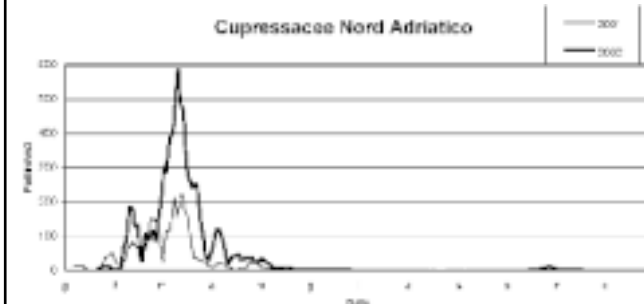


Figura 8



Nel Nord Tirreno (Fig.7) il caratteristico secondo picco, autunnale, delle Urticacee risulta molto pronunciato rispetto all'anno precedente.

Nella Valle Padana la morfologia delle curve dei due anni è praticamente identica; l'unica variazione è la quantità di polline registrata nel secondo picco del mese di settembre (maggiore nel 2002).

Cupressacee

Il principale responsabile delle pollinosi invernali in Italia è il polline delle Cupressacee, la cui allergenicità è stata evidenziata abbastanza recentemente.

Nel 2002, la comparsa dei pollini di Cupressacee avviene quasi ovunque più tardi rispetto al 2001.

La produzione di polline di Cupressacee è nettamente maggiore rispetto al 2001 nel Nord Adriatico (Fig. 8), Nord Tirreno (Fig. 9), Calabria e Isole. I valori dei picchi massimi sono quasi ovunque superiori a quelli del 2001, tranne che nel Sud Tirreno e nella Valle Padana.

Rispetto alle piante erbacee come le Graminacee, gli alberi e arbusti hanno risentito in maniera molto minore della siccità dell'inverno-primavera 2002. Questo vale in particolare per il cipresso, una pianta dal limitato fabbisogno di umidità. Le condizioni di siccità hanno favorito enormemente la dispersione di questo tipo di polline, particolarmente piccolo di dimensioni, polveroso e prodotto in abbondanza.

Ambrosia

Le Composite di origine nordamericana appartenenti al genere Ambrosia si stanno diffondendo da tempo anche in Italia, dove provocano problemi per la loro produzione di polline assai allergizzante, che si diffonde su un territorio molto più vasto rispetto a quello dove si trova la pianta.

Il problema si presenta in particolare nella Valle Padana, dove nel 2002 si deve segnalare un nuovo aumento della produzione di questo polline (Fig. 10). Il picco ha raggiunto valori nettamente superiori rispetto al 2001: quasi 70 pollini per metro cubo di aria, mentre il picco del 2001 non raggiungeva i 50.

Negli ultimi anni, il polline di Ambrosia è comparso anche in

Figura 10

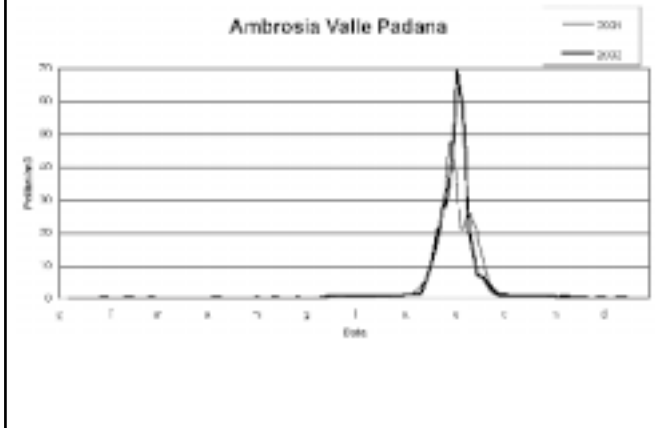
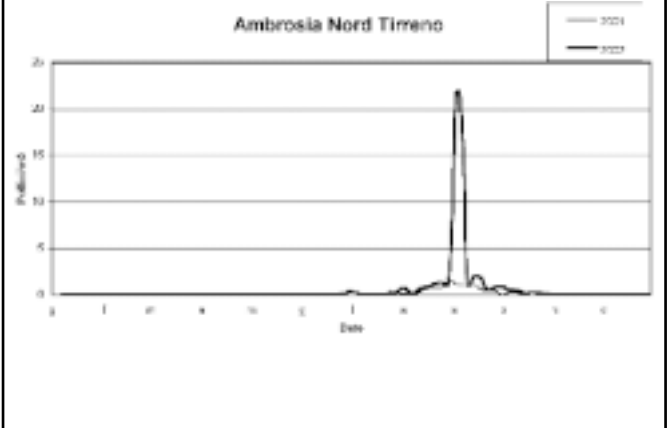


Figura 11



zone quali la Toscana e il Lazio. Nel 2002 la presenza di polline di Ambrosia nel Nord Tirreno (*Fig. 11*) è nettamente aumentata, raggiungendo un picco oltre i 20 pollini/m³, valore oltre 10 volte superiore a quello dell'anno precedente. Un aumento si è verificato anche nel Sud Tirreno (*Fig. 12*), dove il picco è passato da 2 a 11 pollini.

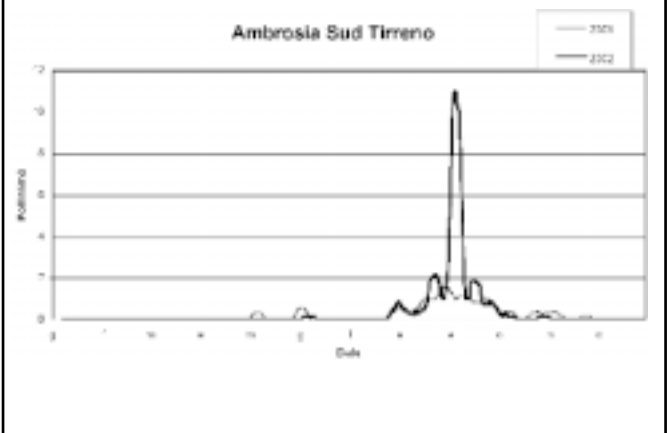
Conclusioni.

Dopo un anno 2001 di produzione particolarmente abbondante, con il 2002 si è tornati alla normalità per quanto riguarda i pollini primaverili.

E' da suggerire un'attenzione particolare verso le allergie invernali, quali quelle provocate dalle Cupressacee, in quanto si è registrato nel 2002 un ulteriore aumento della concentrazione di polline di Cipresso rispetto ai valori già elevati del 2001.

Anche i mesi tra la fine dell'estate e l'inizio dell'autunno potrebbero presentare problemi per i pazienti pollinotici, a causa dell'aumento della concentrazione di Ambrosia, non soltanto in Valle Padana ma anche su tutto il versante tirrenico.

Figura 12



IL MONOIDE: DALLA TEORIA ALLA CLINICA

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

Milano, 20 novembre 2002

Il Simposio Satellite "Il Monoide: dalla Teoria alla Clinica", che si è tenuto a Milano il 20 novembre scorso, in occasione della quinta edizione del Corso residenziale di aggiornamento teorico pratico di allergologia clinica del Dipartimento delle Allergopatie di Milano (DAM) ha voluto fare luce sull'allergoide sublinguale, non solo dal punto di vista tecnologico, ma anche dal punto di vista clinico; dunque, dalla *Teoria* alla *Clinica*.

Il Simposio Satellite è stato presieduto e moderato dal Professor Ortolani e dal Dottor Falagiani. Il Professor Bagnasco ha illustrato la cinetica oromucosale dell'allergoide sublinguale. Il Dottor Onorato ha

riportato le esperienze sue e della sua equipe per quanto riguarda l'efficacia terapeutica e preventiva del vaccino antiallergico, mentre il Professor Lombardi ne ha sottolineato le caratteristiche di compliance e safety, in particolare quelle dell'allergoide sublinguale.

L'allergoide sublinguale monomero, (*Monoide*), esprime in un prodotto, i tre nuovi concetti di moderno vaccino antiallergico che il progresso scientifico ha concretizzato nella modifica chimica dell'allergene in allergoide, nella conservazione delle dimensioni molecolari dell'allergene nativo, e nella duplice formulazione in compresse o in gocce.



Il *Monoide* è preparato facendo reagire l'allergene con cianato di potassio a pH alcalino per ottenere la carbamilazione selettiva degli ϵ -amino-gruppi dei residui di lisina. Si ottiene così l'allergoide monomero carbamylato: questa, la *Teoria*. Nella *Clinica*, l'azione immunologica dell'allergoide sublinguale è legata sia alla sua persistenza nella mucosa orale che al superamento della barriera mucosale: il passaggio è reso possibile dalla conservazione delle dimensioni molecolari dell'allergene nativo, diversamente da quanto potrebbe accadere con allergoidi polimerici, ottenuti mediante trattamento con formaldeide o glutaraldeide.

L'allergoide sublinguale, inoltre, mantiene intatta la sua antigenicità, perché non viene distrutto nello stomaco dagli acidi e dalla pepsina e non viene successivamente degradato a livello intestinale dagli enzimi

Nella Clinica, infine, la forma farmaceutica in compresse o gocce è particolarmente ben accolta, garantendo quindi una buona aderenza e una migliore qualità di vita del paziente.

Questo simposio, assieme agli altri simposi e alle altre sessioni scientifiche, ha contribuito alla riuscita del DAM, che, per il successo della sua impostazione e la validità dei suoi contenuti, ha ottenuto l'accreditamento di 18 punti E.C.M.

Xanthena®

Crema idratante, lenitiva,
normalizzante nelle
compromissioni
cutanee.



Coadiuvante nel trattamento delle dermatiti allergiche.



Lofarma

WILLER MAIER

INDUSTRIA, PAZIENTE E MEDICO PER UN VACCINO ANTIALLERGICO GRATUITO

Workshop del XIX Incontro della Sezione Toscana della SIAIC

Firenze, 22 febbraio 2003

Uno studio di settore sul Vaccino Antiallergico è stato presentato dal Gruppo Allergeni di Assobiomedica, a cui aderiscono Alk-Abellò, Allergy Therapeutics, Anallergo, Lofarma, Merck e Stallergenes, in un Workshop del XIX Incontro della Sezione Toscana della Società Italiana di Allergologia e Immunologia Clinica (S.I.A.I.C.).

L'obiettivo è stato quello di sollecitare l'interesse della Sanità al notevole risparmio della spesa pubblica che si potrebbe ottenere non solo con un piano terapeutico che preveda il precoce impiego del Vaccino Antiallergico, ma anche con una politica di rimborso, a vantaggio del paziente e della spesa farmaceutica globale, evitando l'insorgenza di polisensibilizzazioni, di complicanze e di forme allergiche nuove, più serie e terapeuticamente costose.

- Il Prof. Angelo Passaleva, Vice Presidente della S.I.A.I.C. e Vice Presidente della Giunta Regionale e Assessore alle Politiche Sociali, ha introdotto il "problema allergia" al Dr. Enrico Rossi, Assessore per il Diritto alla Salute della Regione Toscana ed ai giornalisti di alcune tra le più importanti agenzie e testate giornalistiche tra cui La Repubblica, Il Giornale, l'ANSA, Rai 3, il Corriere di Firenze, Canale 10 e AGI.

- Lo studio di settore "Il Vaccino Antiallergico" è stato presentato dal Dr. Andrea Guglieri, responsabile dell'Osservatorio Mercati di Assobiomedica, che, assieme a Luigi Mazzei e al Gruppo Allergeni, ne ha curato la realizzazione.

- L'approfondimento scientifico sul ruolo del Vaccino Antiallergico nella prevenzione e nella terapia eziologia delle forme allergiche è stato condotto dal Dr. Franco Frati, membro del Consiglio Regionale S.I.A.I.C. Toscana.



- Il Presidente Onorario di Federasma, Dr.ssa Mariadelaide Franchi, esprimendo il punto di vista dei pazienti, ha messo in risalto come le malattie allergiche, tendendo a cronicizzare e quindi a peggiorare con l'età, rappresentino un grave problema sociale da gestire non solo sotto il profilo clinico ma anche sotto quello economico.

Il documento "Il Vaccino Antiallergico", messo a punto per un pubblico non specialista (Assessori alla Sanità, Amministratori U.O. e A.S.L, farmacisti), è stato presentato ai media e agli assessori per il Diritto alla Salute nel corso del Workshop Assobiomedica.

Ecco, in sintesi, i temi principali trattati:

L'allergia è una condizione per la quale certi individui reagiscono in modo esagerato al contatto con una o più sostanze che risultano invece del tutto innocue nella maggioranza dei soggetti.

L'allergene è la sostanza cui un individuo risulta allergico. I più comuni sono i pollini, gli acari, i peli o forfora di animali, le muffe e le spore fungine, alcuni alimenti e il veleno di insetti.

Le allergie sono un problema di grande rilievo sanitario e sociale, anche perché in crescita, soprattutto nei bambini. Almeno una persona su quattro nel nostro Paese è direttamente interessata da questa patologia, che può manifestarsi con congiuntivite, rinite, asma, shock anafilattico, dermatite, eczema, ecc. ed essere determinata da fattori genetici, ambientali, professionali o semplicemente consequenziali agli stili di vita.

La strategia terapeutica delle allergie si basa su 3 elementi:

- la prevenzione ambientale, ovvero l'intervento di bonifica degli ambienti domestici e lavorativi in cui si trova a vivere il paziente;
- la terapia farmacologica preventiva e sintomatica;
- il vaccino antiallergico, o immunoterapia specifica.

Il vaccino antiallergico è un medicinale a base di estratti allergenici. Esso viene somministrato a dosaggi progressivamente crescenti in un soggetto allergico, allo scopo di:

1. ridurre la sintomatologia indotta dalla successiva esposizione a quell'allergene;
2. prevenire successive sensibilizzazioni o il peggioramento della malattia;
3. rallentare la progressione della malattia allergica da rinite ad asma.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità considera il vaccino antiallergico come l'unico trattamento base delle allergopatie, sintetizzando così tale concetto: *"...il Vaccino Antiallergico costituisce l'unica opzione terapeutica in grado di modificare la storia naturale della malattia allergica consentendo sia di prevenire l'insorgenza di nuove sensibilizzazioni allergiche sia di rallentare od arrestare la progressione della malattia"*.

E' necessario, quindi, intervenire in modo mirato e immediato con un'efficace e rapida azione sulla malattia e sui costi sociali, perché le malattie allergiche appaiono in costante aumento e tendono, cronicizzandosi, a peggiorare con l'avanzamento dell'età, diventando un problema sociale da gestire sia sotto il profilo clinico che economico.

La rinite allergica viene considerata una malattia di poca importanza tant'è che spesso il paziente è portato a sottovalutarne i disturbi, non riferendoli nemmeno al medico di medicina gene-

rale; ora se è vero che non si tratta di una grave malattia è però probabile che chi soffre di rinite allergica possa sviluppare nel tempo gravi forme asmatiche, le quali, se non trattate, possono condurre anche ad inabilità lavorativa permanente e predisporre a gravi problemi respiratori e cardiaci. Studi epidemiologici hanno dimostrato in maniera inequivocabile che la rinite è un importante fattore predisponente all'asma. In Italia si sta assistendo ad un progressivo aumento delle allergie con una prevalenza di rinite allergica nei giovani adulti di circa il 25% e di circa il 9% nei bambini in età scolare.

E' opportuno, dunque, sensibilizzare medico e paziente ad una accurata valutazione della sintomatologia respiratoria. Molti pazienti, infatti, hanno un'inesatta percezione della severità dell'asma e della loro difficoltà di respiro, che può portare alla sottostima e sottovalutazione di quanto sono malati e dunque a un ritardo nell'impostazione di un efficace piano terapeutico, a danno del paziente.

La ricaduta economica in termini di spesa sanitaria globale, assenze scolastiche e giornate lavorative perse, rappresenta un altro aspetto non trascurabile delle sindromi allergiche. I dati epidemiologici si riflettono infatti in modo marcato anche su un aumento considerevole della spesa sanitaria riconducibile a questo tipo di patologia. Inoltre, a causa della sua elevata prevalenza, nonché della possibile presenza concomitante di altre patologie invalidanti, la rinite allergica ha un pesante impatto a livello della società, sia in termini di qualità di vita, che di costi economici.

La qualità di vita dei pazienti rinitici allergici è notevolmente ridotta, specialmente quella dei bambini (ridotta capacità di apprendimento, ridotto rendimento scolastico, difficoltà di relazione con i coetanei, irritabilità, disturbi del sonno, ansietà da parte delle famiglie).

In Italia, per quanto la patologia sia spesso sottostimata, uno studio condotto da Federasma nel 1992 ha valutato un costo annuo dovuto alle malattie croniche ostruttive reversibili delle vie respiratorie pari a Euro 1.387 milioni, di cui il 67% riferito a costi diretti e il 33% riferito alle giornate lavorative o scolastiche perse.

In conclusione, dal Workshop Assobiomedica è emerso quanto sia doveroso intervenire in modo mirato e immediato sulle forme allergiche con il vaccino antiallergico per ottenere non solo la risoluzione di sintomi e complicanze a cominciare dall'asma, ma soprattutto per ridurre in maniera significativa, con specifiche forme di rimborsabilità del vaccino antiallergico, la spesa sanitaria pubblica e privata, evitando spese inutili per un piano terapeutico non sempre efficace, pratico da attuare e certamente più costoso.

Simposio Satellite

ALLERGOIDE SUBLINGUALE: perchè, come, quando?

5° Congresso Nazionale SIAIP
Società Italiana di Allergologia e Immunologia Clinica
Riva del Garda, 1-4 aprile 2003

1 aprile 2003 ore 15.30

Scopo del Simposio è quello di "fare luce" su un vaccino antiallergico che deve essere percepito nella sua "rivoluzionarietà", quella cioè di essere

L'UNICO ALLERGOIDE SUBLINGUALE.

L'allergoide sublinguale monomero, il Monoide, esprime in un solo prodotto le tre caratteristiche di un moderno vaccino antiallergico:

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

Ma perchè il pediatra-allergologo dovrebbe fare il vaccino al suo paziente allergico? Perchè il vaccino antiallergico funziona!

Ciò è dimostrato dal fatto che l'allergoide sublinguale esprime la sua efficacia in una significativa riduzione dei sintomi di asma, rinite e oculorinite e una riduzione del consumo di farmaci. Inoltre, dati obiettivi hanno mostrato una significativa riduzione della Infiammazione Allergene Indotta e Minima Persistente.

Moderatore: G. Cavagni

"Perchè" - J. Onorato

"Come?" - C. Caffarelli

"Quando?" - V. Di Rienzo

I relatori, pediatri "in prima linea", confermano il ruolo centrale del Pediatra nell'affrontare la patologia allergica grazie anche all'allergoide sublinguale, l'unico sicuro perchè caratterizzato da una bassa allergenicità, efficace perchè agisce direttamente sul sistema immunitario e in compresse, per la maggior comodità di bambino, genitore e medico.

CONGRESSI CONVEGNI E COMUNICAZIONI VARIE

CALENDARIO DEI CONGRESSI

**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**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*** 15th ANNUAL EUROMEETING
E-TERNAL MEDICAL PROGRESS?**

5 - 7 marzo 2003

Roma

Italia

Segreteria: MGR Travel- AIM Group, via Ripamonti 129, 20141
Milano. tel. 02 566011 - Fax 02 56609043. E-mail:
accommodationDIA@AIMgroup.it*** CONGRESSO INTERANNUALE DELLA
SOCIETA' ITALIANA DI ALLERGOLOGIA
ED IMMUNOLOGIA CLINICA**

27 - 29 marzo 2003

Rapallo (Genova)

Italia

Segreteria: JGC, via G. Quagliariello 35/E, 80131 Napoli. Tel.
081 2296881 - Fax 081 3722158. E-mail: lgcon@tin.it*** LE TOSSI**4° Congresso Nazionale dell'Associazione Italiana
per lo studio della Tosse

27 - 29 marzo 2003

Salerno

Italia

Segreteria: Top Congress, via G. Fabio 10, 84100 Salerno. Tel.
089 797346. E-mail: congressi@topvacanze.it**GLOBAL ASTHMA CONFERENCE**

30 marzo - 3 aprile 2003

Tel Aviv

Israele

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

* 5° Congresso Nazionale
SOCIETA' ITALIANA DI ALLERGOLOGIA
E IMMUNOLOGIA PEDIATRICA

1 - 4 aprile 2003
Riva del Garda (Trento)
Italia

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

4th ALLERGY UPDATE
IN ADULTS & CHILDREN

1 - 5 aprile 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

* 1° CONGRESSO NAZIONALE
S.I.Ci.C.S.

2 - 4 aprile 2003
Firenze
Italia

Segreteria: Biomedica srl, via C. Farina 81, 20159 Milano. Tel. 02 69001316 int. 214. Fax 02 69001311. E-mail: rita.secchi@biomedica.net. www.biomedica.net

* ASPETTI IMMUNOLOGICI DELL'ASMA
E DELLA INTERSTIZIOPATIE
POLMONARI

4 aprile 2003
Savigliano
Italia

Segreteria: ImmunoWay, via Santa Chiara 34, 10122 Torino. Tel. 011 4366404. Fax 011 4366404. E-mail: immunoway@libero.it

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.

* NOVITA' IN TEMA DI
CONGIUNTIVITI ALLERGICHE
IN ETA' PEDIATRICA

9 maggio 2003
Sestri Levante (Genova)
Italia

Segreteria: Eurosymposia. Tel. 06 6869644. E-mail: eurosymposia@flashnet.it

* INCONTRI DI AGGIORNAMENTO
IN PEDIATRIA

15 - 18 maggio 2003
Tropea (Vibo Valentia)
Italia

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

* 2nd NATIONAL CONFERENCE
SIICA

29 - 31 maggio 2003
Verona
Italia

Segreteria: Prof. Silvano Sozzani. Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", via Eritrea 62, 20157 Milano. Tel. 02 39014483:030- 3717282. Fax 02 39014596. E-mail: sozzani@marionegri.it

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. 0046 8 4596600. Fax 0046 8 66191250. E-mail: eaaci2003@congrex.se

* ENDOSCOPY IN THE UPPER AND LOWER AIRWAYS DISEASES

18 - 21 giugno 2003
Ancona
Italia

Segreteria: Triumph Congress, via Lucilio 60, 00136 Roma. Tel. 06 355301. Fax 06 35530235. E-mail: endoscopy2003@gruppotriumph.it

* 5° Convegno Nazionale di Aggiornamento in Pediatria PEDIATRIA CALABRIA 2003

25 - 27 giugno 2003
Capo Rizzuto (Crotone)
Italia

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

* XVII WORLD ASTHMA CONGRESS

5 - 8 luglio 2003
San Pietroburgo
Russia

Segreteria: Fargo International Meeting & Convention, via Pietro Maroncelli 44/46, 50136 Firenze. Tel. 055 600555. Fax 055 609078. E-mail: franco.cambria@fargointernational.it

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. 0046 8 4596600. Fax 0046 8 66191250. E-mail: eaaci2004@congrex.se

* inserimenti nuovi

RECENSIONI LIBRARIE A CURA DI GIUSE VALCURONE

TRATTATO ITALIANO DI ALLERGOLOGIA

CARLO ZANUSSI

Selecta Medica, Edizioni Medico Scientifiche, Pavia, 2002, p. XIII-1238,
i due volumi Euro 250,00



Un saggio orientale aveva affermato in passato che “più si cerca di approfondire le conoscenze, meno si conosce”*. Questa affermazione, forse un po' troppo pessimistica, viene ad essere controbilanciata dall'esame del recente Trattato di Zanussi e coll. (Trattato Italiano di Allergologia - Selecta Medica Editore). Indubbiamente, aprendo nuovi orizzonti alla ricerca si identificano sempre nuove vie da percorrere ma, anche se non si può raggiungere uno status definitivo di conoscenza, si

può comunque progredire attraverso un cammino di acquisizioni sempre più allargate. Proprio questo è lo scopo di un trattato multimodale, come quello di Zanussi che, come una suonata a più mani, offre la chiave, o meglio le chiavi, per chiarire e/o per puntualizzare i vari aspetti dell'allergologia che, nel volgere di circa mezzo secolo, è passata da una fase pionieristica a quella di indagine scientifica.

La disciplina allergologica presenta varie componenti che spaziano dalla poliedrica natura della sintomatologia allergica, che interessa vari organi e apparati, alle numerose opzioni terapeutiche e alla complessità delle basi fisiopatologiche. Le finalità della trattazione sono quelle di portare alla attenzione del medico i molteplici aspetti clinici della allergia e di illustrare le norme per inquadrare correttamente la diagnosi e la terapia. Due volumi raccolgono l'opera dei migliori esperti in campo italiano delle diverse branche della disciplina, che riunisce ormai i concetti di allergia ed immunologia clinica, campo al quale la ricerca italiana ha fornito un rilevante contributo.

I singoli capitoli costituiscono delle vere e proprie monografie che trattano i diversi argomenti. La eterogeneità dei soggetti trattati, pur rimanendo sempre nell'ambito dell'allergia, e i frequenti collegamenti con altre discipline, hanno suggerito la opportunità di creare brevi introduzioni ai diversi capitoli per realizzare una rete di collegamento che potesse rendere più agevole la visualizzazione dei dati riportati ma, soprattutto, della multiforme fenomenologia legata al paziente allergico.

Difficile è fornire un quadro esauriente della trattazione che nel primo volume si occupa inizialmente degli aspetti storici, organizzativi, didattici di ordine più generale, per trattare poi quelli specifici: presentazione della fenomenologia allergica: allergia e

IgE, allergia e genetica, allergia e ambiente, allergeni, prevenzione della allergia, diagnosi. Il grosso capitolo dell'asma viene dissezionato nelle sue componenti: basi immunopatologiche, inquadramento clinico e diagnostico, asma e gravidanza.

Il secondo volume è prevalentemente dedicato alla patologia polmonare, alimentare, dermatologica in relazione alla malattia allergica, alle correlazioni tra allergopatie e sport. I problemi della allergologia in campo pediatrico hanno richiesto una vasta trattazione dei singoli specialisti. La farmacoterapia nelle allergopatie è stata esaminata in dettaglio, passando in rivista, con valutazioni critiche, l'impiego dei farmaci attualmente proposti nel trattamento delle forme allergiche. Un capitolo in particolare si è occupato di un argomento in continuo divenire, quello della immunoterapia specifica, ricco di evoluzioni future. Un problema attuale che si è venuto delineando in questi ultimi anni, quello cioè della qualità di vita del paziente allergico, è stato valutato da una serie di specialisti.

In questo ampio contesto non poteva mancare una discussione sui problemi medico-legali che si sono delineati con l'affermarsi della figura dell'allergologo.

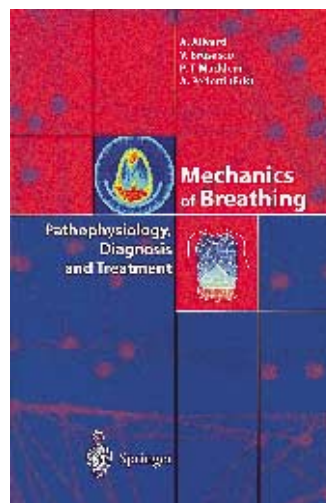
Se il viaggio è il più personale dei piaceri, come ha affermato una scrittrice anglosassone, il trattato di Zanussi offre una grossa possibilità di effettuare un interessante percorso nei meandri della allergologia clinica.

La conclusione è proiettata nel futuro: molte sono ancora le strade da percorrere e le nuove strategie da formulare. A questo riguardo il trattato offre un esauriente libro-guida per tutti i cultori della scienza allergologica.

MECHANICS OF BREATHING Pathophysiology, Diagnosis and Treatment

A. ALIVERTI - V. BRUSASCO - P.T. MACKLEM - A. PEDOTTI

Springer-Verlag Italia, Milano, 2002, p. XIII-371, Euro 89,40



Lo scopo del volume è stato quello di delineare lo stato dell'arte della complessità del sistema respiratorio, sia in condizioni normali che patologiche, principalmente dal punto di vista della meccanica delle vie aeree, polmoni e parete toracica.

Lo studio del meccanismo del respiro viene esaminato con nuovi metodi di evidenziazione e valutando il sistema respiratorio alla luce anche dei nuovi concetti in fisiologia e fisiopatologia. Molto

utile è quindi risultato l'apporto multidisciplinare in grado di combinare i contributi di ricercatori di base in medicina e

* "The farther one pursues knowledge, the less one knows"

fisiologia respiratoria e bioingegneria, sfruttando anche nuovi modelli di strumentazioni.

Il volume consiste di quattro parti: la *prima* cerca di fornire nuovi concetti di base sulla meccanica muscolare delle vie aeree, polmoni, pareti toraciche e muscoli respiratori durante la respirazione normale e sotto esercizio. La *seconda* parte riguarda le nuove metodiche per valutare la funzione respiratoria: CT scanning, dynamic magnetic resonance imaging, opto-electronic plethysmography. Nella *terza* parte la broncopatia ostruttiva cronica e l'asma sono trattate da vari punti di vista.

Infine l'ultima parte è dedicata a concetti emergenti nel campo della ventilazione assistita e dello scompenso respiratorio.

La determinazione della meccanica respiratoria è necessaria per determinare se la terapia migliora la funzione meccanica, inoltre ha un notevole impatto sulla *intensive care medicine*.

Le complesse interazioni tra cellule e molecole e come esse influenzino la meccanica del respiro costituiranno indubbiamente un'area di ricerca fruttuosa.

Il volume risulta da una serie di conferenze tenute nell'ambito del Postgraduate course "What is new in mechanics of breathing: implications for diagnosis and treatment" che ha avuto luogo a Como nell'aprile 2001.

La trattazione risulta di particolare interesse per medici, fisiologi, specialisti della riabilitazione, ricercatori di base nell'ambito della respirazione, ingegneri biomedici per aggiornare le loro conoscenze, migliorare la loro esperienza clinica e ampliare l'ambito delle loro ricerche.

studenti, specializzandi, un argomento quale l'allergologia molto dibattuto in sede congressuale, nella stampa medica ma, soprattutto, nella pratica clinica.

Il paziente allergico è senz'altro un paziente *problematico* perchè l'allergia interessa trasversalmente molte specialità della medicina e offre quindi quesiti interpretativi sul piano sia della diagnostica che dell'intervento terapeutico.

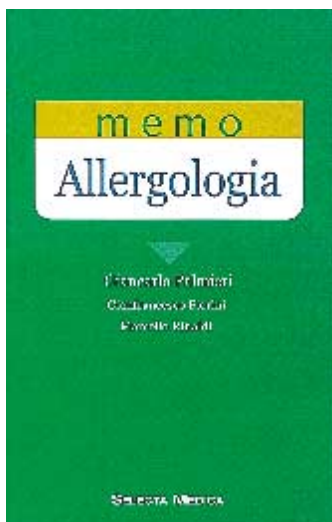
Nei vari capitoli è quindi trattato, in forma sintetica, ma ben documentato, tutto quello che esiste di nuovo in campo allergologico. Secondo uno schema comune (eziopatogenesi, aspetti clinici, principi di terapia) sono presentate al lettore le problematiche relative ad alcuni degli argomenti maggiori della allergia: rinite allergica, asma, allergia alimentare e dermatologica e il veleno di imenotteri. Due capitoli vengono ad integrare la trattazione: quello sulle reazioni avverse ai farmaci che comprende reazioni allergiche e non, ed un breve occhio sulle metodiche alternative (soprattutto omeopatia, agopuntura) che, gradualmente, in vista di sperimentazioni controllate, sembrano inserirsi più agevolmente nelle alternative alla medicina ufficiale in un prossimo futuro. Il volume è arricchito da numerosi box e schemi riassuntivi.

Il Memo in Allergologia è un agile compendio in grado di fornire rapide consultazioni al medico che richiede informazioni chiare e immediate nella sua pratica professionale.

MEMO ALLERGOLOGIA

GIANCARLO PALMIERI - GIANFRANCO FIORINI
MARCELLO RINALDI

Selecta Medica S.r.l., Pavia, 2002, Euro 20,00



Non è facile riunire in uno spazio editoriale limitato i punti salienti di una disciplina, relativamente *nuova* come l'allergologia, ma, soprattutto, in continuo divenire. Questo è stato lo scopo brillantemente realizzato da Palmieri e coll. nel loro volume "Memo - Allergologia" apparso nella serie Memo di Selecta Medica che, con agile definizione è stata definita "l'essenziale che sta nel camice del medico".

Il fine del Memo di Allergologia è stato quello di esemplificare al medico di famiglia non solo, ma anche a

INTERNET E MEDICINA

LUIS G. PARERAS

Terza Edizione

Con CD-ROM WIN e MAC

Masson S.p.A. Italia, 2002, XVI-647, Euro 49,00



Se la nascita del telefono ha introdotto sostanziali cambiamenti nella storia dell'umanità, l'introduzione di Internet, che ormai comincia ad essere quasi datata, ha modificato la società e la tipologia delle persone. Internet ha facilitato la possibilità delle comunicazioni, distruggendo le frontiere e venendo a creare quello che si può definire il *villaggio globale*, un mondo senza frontiere.

Le professioni tecniche, nel cui esercizio è fondamentale la comunicazione, ne hanno già tratto notevoli vantaggi e la Medicina rappresenta un buon esempio di quanto si può fare con Internet.

Internet e Medicina: quali vantaggi possono derivare da questa

associazione? Il libro di Pareras (Edizioni Masson) offre un dettagliato esempio di questo fenomeno.

I professionisti della medicina possono usare Internet per tre tipi di attività:

- 1) La comunicazione con altri professionisti o pazienti via posta elettronica, telefonia via Internet o lavori di gruppo.
- 2) L'accesso a qualunque informazione medica si tratti di riviste biomediche o sistemi Medline, libri e documenti multimediali, ospedali e università di tutto il mondo.
- 3) Il potenziamento della collaborazione tra professionisti, verosimilmente l'aspetto più importante, dato che permette la consultazione di casi clinici, la realizzazione di protocolli di ricerca con ospedali in tutto il mondo, sessioni cliniche a distanza, ed una lunga lista di potenziali applicazioni.

Internet e Medicina è una guida esauriente che fornisce gli strumenti per trovare su Internet le informazioni desiderate: particolare attenzione è stata dedicata a quei software che consentono di sviluppare le modalità di lavoro di gruppo e di discussione: viene spiegato come realizzare sedute cliniche multicentriche con riunioni virtuali a distanza.

Un intero capitolo è dedicato alle reti Intranet sviluppate grazie alle tecnologie Internet che operano a livello locale, ad esempio all'interno di un ospedale.

Sono dettagliatamente esaminati i vari linguaggi (HTML, JAVA ed altri).

Il volume (terza edizione) riporta, accanto ai più noti ed interessanti siti internazionali, una selezione accurata delle migliori risorse italiane presenti in rete.

Interessante è il CD rom che completa il libro: 40 filmati dotati di commento audio che percorrono gli argomenti fondamentali costituendo un vero e proprio corso multimediale di apprendimento.

Pareras ha saputo selezionare nella complessa materia di Internet gli argomenti interessanti per la medicina offrendo al medico utili dati per sfruttare le possibilità informatiche relative alla sua disciplina.

INTERNET E MALATTIE ALLERGICHE E RESPIRATORIE PEDIATRICHE

Siti topic

Ricerca on line - CD

SALVATORE TRIPODI - GIUSEPPE PUNGITORE



Questo CD è stato realizzato da due pediatri allergologi ospedalieri romani. Gli Autori hanno voluto mettere a disposizione di tutti i colleghi che si occupano di malattie allergiche e respiratorie, in particolare pediatriche, il frutto delle lunghe ore trascorse a navigare il World Wide Web, raccogliendo e localizzando i siti più interessanti e/o meritevoli d'attenzione: il risultato è un vero e proprio catalogo ragionato ed aggiornato (aprile 2002), di facile consultazione, che conduce direttamente il medico navigatore al sito più idoneo per quel tipo di ricerca.

La selezione è stata pensata per far risparmiare del tempo prezioso a tutti coloro che utilizzano Internet, o hanno intenzione di farlo, per l'aggiornamento.

Ad esempio la parte più interessante del lavoro è quella inclusa nel capitolo Nozioni Specifiche: da qui si entra nel vivo della parte strettamente medica. Si può scegliere tra

1) siti medici, siti istituzionali (italiani ed esteri), siti generici, siti specialistici

2) motori specifici, (sezione nella quale vengono recensiti e descritti i più importanti motori dedicati alla ricerca di informazioni mediche)

3) ricerche on line, (sezione dedicata alla informazione medica qualificata).

4) Questa voce si occupa del PubMed cioè il servizio offerto dalla National Medical Library, grazie al quale si può consultare il Medline ed altri databases medici.

5) La quinta voce del menù principale è dedicata alle ricerche di interesse medico che si possono reperire in parte gratis sulla rete.

Per quanto il CD sia ricco di *links* e sufficientemente completo, è possibile che, a causa del rapido evolversi del web, qualche sito interessante non sia stato segnalato. Tutti i "navigatori" che trovano utile questo CD possono contribuire al suo aggiornamento continuo, segnalando agli autori eventuali pagine non recensite in maniera da inserirle nelle successive edizioni.

QUESITI A CURA DI PAOLO FALAGIANI

Una mia paziente ha avuto recentemente un'orticaria dopo avere trasportato una pianta di *Gusmania orange* (Fam. Bromeliacee).

Le è nota una tale reazione (naturalmente il soggetto è allergico) a questa pianta, o le cause vanno ricercate in altra direzione?

(Dr.ssa Donatella Birocchi - Verbania)

Ritengo che la famiglia della pianta in oggetto sia quella delle *Bromeliaceae*, che comprende circa 1000 specie, tutte americane, tra cui si annoverano l'ananas (*Bromelia ananas*) e la *Tillandsia usneoides*, utilizzata in passato come materiale da imballaggio, noto come crine vegetale.

La ricerca fatta via internet su PubMed ha dato esito negativo per *Gusmania orange*, mentre per quanto riguarda le *Bromeliaceae* ho trovato due segnalazioni di sensibilizzazioni allergiche alla bromelina, enzima proteolitico contenuto nel frutto dell'ananas, dotato di proprietà antiflogistiche ed impiegato nell'industria farmaceutica. La bromelina risulta essere altamente sensibilizzante, soprattutto quando inalata in circostanze occupazionali. I sintomi segnalati sono di tipo asmatico.

In conclusione non si può escludere che la sua paziente si sia sensibilizzata a questa pianta e che l'episodio di orticaria sia correlato all'esposizione, ma sarà difficile dimostrarlo. L'unico mezzo potrebbe essere una ripetizione dell'esposizione, ma non mi sento di consigliarla in tal senso. Infatti uno degli articoli citati segnala che i test cutanei con bromelina possono indurre reazioni sistemiche. Può invece essere interessante approfondire in anamnesi se la paziente segnala reazioni da contatto o ingestione con l'ananas, che potrebbero in teoria avere qualche correlazione antigenica con la pianta in oggetto.

Bibliografia

Gailhofer G et al. Allergic bronchial asthma caused by bromelin. *Derm Beruf Umwelt* 1987;35(5):174-176.

Gailhofer G et al. Asthma caused by bromelain: an occupational allergy. *Clin Allergy* 1988;18(5):445-450.

Si parla molto dei calendari pollinici, effettuati in molti centri italiani. Ma mi manca un dato essenziale per utilizzare questi calendari: qual è la concentrazione minima che provoca i sintomi negli allergici? Inoltre è la stessa, o simile, per tutti i pollini?
(Dr.P.P. - Pavia)

Lei ha toccato un punto molto delicato della Allergologia.

Purtroppo c'è una assoluta carenza di informazioni sulle "dosi soglia" dei pollini. Le ricerche da me effettuate in banca dati hanno fornito risultati desolanti. Sul trattato del Middleton (*Allergy. Principles and Practice*. Mosby, St. Louis, 4th ed. 1993) a pagina 486 si citano, limitatamente alle graminacee, soglie di 9 e di 20 granuli per m³. Ma andando poi a consultare le specifiche voci bibliografiche di riferimento (Davies RR et al *Clin Allergy* 1973;3:263; Jensen J et al *Allergy* 1989;44:52-59) non ho trovato la conferma sperimentale di quei valori. E' opinione comune che una concentrazione di 10-20 granuli pollinici per m³ sia il valore che dà avvio ai sintomi, ma a ciò mancano conferme sperimentali. Ho pensato che uno stragemma potesse essere quello di desumere le dosi soglia dagli studi clinici controllati sull'immunoterapia, che quasi sempre riportano le conte polliniche sovrapposte al grafico sintomi/medicazioni. Tuttavia gli studi da me esaminati hanno fornito risultati incompleti e così discordanti da spingermi all'abbandono. Concordo con Lei (che non l'ha detto espressamente ma lo lascia capire) che in mancanza di dati precisi sulle dosi soglia, per i diversi pollini, è inutile avere i calendari pollinici. E' proprio per colmare questa lacuna che nell'ambito dell'AAITO, la nuova Società di Allergologia sorta nel 2002, si è formato un apposito gruppo di studio per lo studio della aerobiologia combinata con la clinica. L'operazione, semplice ma geniale, si svolge nel seguente modo. Si arruolano dei volontari allergici in aree dove viene effettuato il campionamento dei pollini, e si consegna loro un modulo per la raccolta dei sintomi e dei farmaci assunti durante la stagione del polline specifico (es. aprile-giugno per gli allergici alle graminacee, agosto-settembre per quelli allergici all'Ambrosia). Naturalmente vengono esclusi i pazienti sottoposti a immunoterapia. Questi dati clinici verranno poi sovrapposti ai conteggi dei pollini relativi alla stessa area geografica. Si potranno così identificare, per i pollini di maggiore interesse clinico, le dosi soglia. Sarà poi interessante verificare se queste dosi soglia sono simili nella fase iniziale ed in quella terminale dell'impollinazione. E sarà molto interessante in futuro verificare come queste dosi soglia variano nei soggetti che hanno effettuato l'immunoterapia specifica.

Mi risulta che tra i prodotti del fumo di sigaretta vi è anche la formaldeide, che sappiamo essere un potenziale allergene, e per il quale mi pare che abbiano identificato anche le IgE specifiche con il RAST. E possibile quindi che la formaldeide da fumo attivo o passivo provochi sensibilizzazione allergica e quindi broncospasmo?
(Dr. A.B. - Milano)

Forse non sono io, appassionato fumatore di sigaro toscano, la

persona adatta a rispondere a questo quesito. Tuttavia cercherò di essere obiettivo, anche se mi sarà impossibile non perseguire la via assolutoria.

Confermo che la formaldeide è un allergene in grado di indurre IgE, che effettivamente sono state dosate con il RAST, ed attacchi asmatici. Solitamente questa sensibilizzazione è occupazionale (industria delle resine, alcune vernici del legno, ambienti sanitari ove la formaldeide è usata per disinfezione). Ho quindi consultato pubblicazioni sugli inquinanti ambientali, e Le confermo che tra le moltissime sostanze presenti nella fase vapore del fumo (l'altra è il particolato) vi è anche la formaldeide. Tuttavia non ho trovato dati quantitativi. Penso che siano tracce veramente infinitesime. Si pensi infatti che il fumo di sigaretta può produrre una quantità di particolato M2.5 nell'ordine dei 18-95 mg/m³, con una media di 40 mg/m³ (LaeikaufGD. Hazardous air pollutants and asthma. *Environ Health Perspect* 2002;110:505-526). Quindi, considerando che il fumo genera un centinaio di sostanze diverse, possiamo immaginare che la quantità di vapore di formaldeide sia enormemente inferiore a quel valore.

Resta adesso da stabilire qual'è la concentrazione di formaldeide che scatena l'asma nei soggetti allergici ed in generale negli asmatici, e su questo abbiamo dati precisi. Sappiamo infatti che per avere una risposta bronchiale (calo del FEV₁ 20%) occorre fare inalare concentrazioni di formaldeide corrispondenti a 0,5-1 mg/m³, cioè 500-1.000 mg/m³ (Lemiere C et al. Closed-circuit apparatus for specific inhalation challenges with an occupational agent, formaldehyde, vapor form. *Chest* 1996;109:1631-1635). Quindi concentrazioni ampiamente superiori a quelle presumibilmente prodotte dalle sigarette. Inoltre è stato dimostrato che concentrazioni di formaldeide fino a 850 mg/m³ per 90 minuti non inducono in soggetti asmatici né asma né modificazioni della reattività bronchiale, misurata con il test all'istamina (Harving H et al. Pulmonary function and bronchial reactivity in asthmatics during low-level formaldehyde exposure. *Lung* 1990;168:15-21).

Quindi il fumo, almeno da questa accusa, esce assolto. Mentre scrivo queste parole mi sto accendendo il mio sigaro!

Una mia paziente di 40 anni, allergica agli acari per i quali è stata trattata con immunoterapia, ha in casa, come animale da compagnia, un furetto. Quando lo tiene in braccio segnala attacchi di rinite ed anche dispnea. Esiste l'allergia al furetto?
(Dr.ssa Orlandini - Genova)

E' intuitivo che qualsiasi sorgente di proteine epiteliali rappresenti un potenziale allergene. A questa regola certamente non si sottrae certamente il simpatico furetto (*Mustela putorius furo*). Tuttavia questo animale è raramente utilizzato come animale da compagnia (più utilizzato dai cacciatori per stanare i conigli selvatici), quindi non stupisce che nella letteratura medica vi sia una sola segnalazione (Codina R et al. Ferret allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:927). Si tratta di un uomo di 41 anni che aveva il furetto da 4 anni, riferendo prurito ed eritema al contatto con l'animale. Il giorno del ricovero egli aveva lavato il furetto, e 10 minuti dopo è insorto un attacco asmatico così grave da richiedere intubazione e ventilazione assistita per 2 ore. Il paziente riferì di avere avuto un attacco asmatico anche 2 settimane prima, anche quella volta pochi minuti dopo avere lavato furetto (resta da comprendere perché quel signore lavasse così frequentemente il suo povero furetto!). Il dosaggio delle IgE ha confermato la sensibilizzazione allergica IgE-mediata sia verso il pelo che le urine. La presenza di IgE specifiche sia per gli allergeni del pelo che delle urine è una osservazione comune anche per altri animali, quali quelli di stabulario (topi e ratti). Un particolare interessante di questo studio è l'osservazione che nel siero del paziente vi era una rilevante concentrazione di IgG-specifiche che inibivano quasi completamente il dosaggio delle IgE; infatti si osservavano valori molto più alti delle IgE dopo rimozione delle IgG (con la tecnica dell'immunoassorbimento con proteina A). E' stata osservata sensibilizzazione allergica, con asma, anche verso il visone (*Mustela vison*), animale assai affine al furetto (Jimenez I et al. Occupational asthma caused by mink urine. *Allergy* 1996;51:364-365).

INDICE DEGLI AUTORI

A			
ADAM HORNER A.	190	COLOMBO G.	192
ALIVERTI A.	221	COLOMBO L.	57
ALOE L.	192	CONCU A.	192
AMATO S.	49, 132, 191	COSMI L.	189
AMBROSINI B.	192	CRIMI N.	38
ANDERSON J.A.	75	CRISTALDI A.	133
ANDRE C.	191	CRIVELLARO M.	28
ANNUNZIATO F.	189	CROVARI P.	74
ARABITO E.	132		
ARIANO R.	191	D	
ASERO R.	49, 132	D'AMATO G.	49
		D'AMATO M.	49
B		DAMA A.	28
BARBER D.	49	DEL GIACCO D.S.	192
BARBERIO G.	48	DEL GIACCO S.	148
BAKER Jr. J.R.	44	DELL'OMO F.	133
BAKOS N.	152	DE MARCO R.	130
BAROCCI F.	132	DE NUNTIIS P.	209
BARTOLOZZI G.	159	DI PERNA F.	49
BEHRENDT H.	131	DI RIENZO V.	133
BELLUSSI L.	47	DI ROSA M.	75
BENINCASA A.	67	DI STANISLAO C.	47
BERLUTTI G.	192		
BERNARDINI R.	47	E	
BJÖRKSTÉN B.	130	EIDELMAN D.H.	189
BOLOGNA M.	47	ERRIGO E.	3
BONADONNA P.	28		
BONER A.	76	F	
BONIFAZI F.	126	FABBRI L.	129
BONINI M.	192	FALAGIANI P.	39, 78, 126, 130, 132, 133 146, 160, 167, 183, 191, 224
BONINI S.	129, 192	FERRIGNO L.	129
BÖTTCHER M.F.	130	FEUSSNER I.	131
BRAIDA A.	116	FIORETTI M.C.	75
BRUGNOLO F.	189	FIORINI G.	222
BRUNO M.	138	FLAGAN R.C.	48
BRUSASCO V.	221	FRATI F.	133
BUGIANI M.	130	FRITZ S.B.	44
		FUIANO N.	173
C			
CADARIO G.	206	G	
CAFFARELLI C.	47	GALIMBERTI M.	199, 206
CALDARONE G.	192	GANI F.	116
CALDIRONI G.	132	GHIANI A.	192
CAMPI P.	189	GIAMMANCO G.	130
CANONICA G.W.	46, 48	GIURIA P.	67
CAROSSO A.	15, 103	GIUSTI F.	178
CARUSO G.	141	GLOVSKY M.M.	48
CASELLI G.	192	GOSSET P.	191
CASSANO N.	85	GRANGETTE C.	191
CAVAGNI G.	47		
CERVERI I.	130		
CLARK W.R.	159		

GRAZIANI R.	192	MANCA E.	192
GRÜNSTEIN M.	159	MANCONI P.M.	192
H		MANOUKIAN J.J.	189
HÄGGSTRÖM P.	130	MANUELLI C.	189
HAMID Q.	189	MARCOLONGO F.R.	75
HUGER M.	131	MARCUCCI F.	47, 133
I		MARINONI A.	130
INCORVAIA C.	173	MASPOLI M.	206
K		MATRICARDI P.M.	129, 192
KASCHE A.	131	MEGLIO P.	132
KAUFFMANN F.	46	MERCENIER A.	191
KIPS J.C.	45	MEZZEDIMI C.	47
KORHONEN K.	189	MISTRELO G.	49, 50, 132, 134, 191, 194
KORPPI M.	189	MOHÁCSI E.	150
KOSA L.	151	MONASTEROLO G.	190
KOTANIEMI-SYRJÄNEN A.	189	MUZI P.	47
J		N	
JAKOB T.	131	NITTI F.	173
JENMALM C.	130	NOVEMBRE E.	47
JOHNSTON S.L.	188	O	
L		O'CONNOR B.	129
LA GRUTTA S.	48	ORYSZCZYN M.P.	46
LAI M.	192	P	
LAMBIASE A.	192	PACE F.	158
LANDI M.	116	PAJNO G.B.	48
LAPUCCI G.	192	PALMIERI G.	222
LAURIELLO M.	47	PAMICH T.	192
LEFT A.	129	PANETTA V.	129
LEO G.	28	PARERAS L.G.	222
LIEBERMAN P.	75	PARMIANI S.	49
LICCARDI G.	49	PARRONCHI P.	189
LIOTTA F.	189	PASSALACQUA G.	46, 48, 74, 116
LOCATELLI F.	130	PASSALI D.	47, 141
LOMBARDI C.	74, 94, 116	PASSALI G.C.	47
LUNGAGNANI V.	158	PASTORELLI E.	199
M		PAUWELS R.A.	45
MACCARIO J.	46	PEDOTTI A.	221
MACKLEM P.T.	221	PELIZZARI F.	58
MAGGI E.	189	PERINELI T.	133
MALLIA P.	188	PESTEL J.	191
		PLANTAMURA M.	132
		PLÖTZ S.	131
		POCHARD P.	191
		PRINCIPI N.	74
		PUNGITORE G.	223
		R	
		RAPPUOLI R.	159

RASI G.	192	THOMPSON P.J.	192
RAZ E.	190	TIRI A.	47
REIJONEN T.M.	189	TODARO A.	192
RENNARD S.	129	TONNELL A.B.	191
REVAN V.B.	44	TORRE A.	132, 192
RINALDI M.	222	TOURNOY K.G.	45
RING J.	131	TRAIDI-HOFFMANN C.	131
RIVA G.	47	TRIPODI S.	133, 223
ROMAGNANI S.	39, 189	TULIC M.K.	189
ROMANO C.	15, 103		
RONCAROLO D.	49, 132, 191	V	
ROSMINI F.	129	VAINIOPÄÄ R.	189
ROSSI P.	132	VALCURONE G.	43, 74, 129, 158, 188, 221
ROSSI R.E.	190	VALENTA R.	48
RUGARLI C.	75	VALLEY H.	192
RUMI C.	192	VAN CAUWENBERGE P.	183
RUSSO M.	49	VAN REE R.	132
		VARGIU G.	53
S		VENA G.A.	85
SABA F.	199	VON HERTZEN L.C.	131
SAMPOGNARO S.	189		
SCHIAPPOLI M.	28	W	
SEIDENARI S.	178	WARIS M.	189
SENNA G.	28, 76, 116		
SENSI L.G.	47, 133	Z	
SINGER A.M.	44	ZANONI D.	191
SOFRI F.	209	ZANOTTA S.	191
		ZANUSSI C.	221
T			
TAYLOR P.E.	48		

INDICE ANALITICO

A

AAITO

- Gli scopi e le attività dell' - . La nuova Società Italiana di Allergologia 126

ADDITIVI

- Effetti indesiderati degli - contenuti nelle preparazioni farmaceutiche 3

AEROALLERGENI

- L'attività della rete di monitoraggio degli - nel 2002 209

AIUTO

- Un - per chi russa 144

ALLERGENI

- Efficacia della pulizia a secco nel rimuovere l' - Fel d 1 da materiale di lana esposto ai gatti 49

- Liberazione degli - sottoforma di aerosol respirabili: un legame tra l'asma e il polline di graminacee 48

- Un caso di allergia da - di gamberetti labili al calore e aerotrasportati 49

ALLERGIA

- all'esca per pesci 133

- e malattie infettive negli atleti 192

- insolita, IgE-mediata verso l'esca per pesci 133

ALLERGOIDE

- sublinguale, perchè, come, quando? 217

ALVEOLITE ALLERGICA ESTRINSECA

- Aspetti allergologici in medicina del lavoro. - - - o polmonite da ipersensibilità 15

ASMA

- e aspirina 28

- , rinite, infezioni e sport 129

- Incidenza e remissione dell' -: uno studio retrospettivo sulla storia naturale dell' - in Italia 130

- Liberazione degli allergeni sottoforma di aerosol respirabili: un legame tra l' - e i pollini di graminacee 48

- Rinite ed - in relazione ai marker infettivi negli Stati Uniti 129

- Ruolo protettivo della vita in campagna sui Prick test cutanei, immunoglobulina E ed - negli adulti derivante da indagini epidemiologiche sulla genetica e situazione ambientale dell' -, iperresponsività bronchiale e atopia 46

- Stress materno e differenziazione T cellulare del sistema immunitario in via di sviluppo e possibili indicazioni per lo sviluppo dell' - e della atopia 131

ATLETI

- Allergia e malattie infettive negli - 192

ATTINOMICETI

- Gli - rivisitati 58

B

BATTERI

- I - lattici inibiscono la produzione di citochine Th2 da parte di cellule mononucleate di pazienti allergici 191

BEVANDE

- Il consumo di - alcoliche può rappresentare una delle cause della insorgenza delle malattie allergiche? 192

BIOTERRORISMO

- : importanza per l'allergia e l'immunologia nella pratica clinica 44

C

CUPRESSUS ARIZONICA

- Importanza allergenica dell'estratto di polline di - - e caratterizzazione biologica dell'allergoide 191

D

DERMATITE

- Aspetti allergologici della medicina del lavoro. III: - allergica da contatto, orticaria da contatto 103

- Considerazioni sulla patogenesi della - atopica 85

- allergica da contatto ai coloranti dispersi 178

E

EAACI

- oggi 183

EOSINOFILI

- ed eosinofilie. Aspetti fisiopatologici, clinici e terapeutici 94

I

IMMUNOGLOBULINA A

- Tassi di - -, totali e allergene specifici nella saliva in

relazione all'instaurarsi della allergia nei bambini fino a due anni di età	130	O	
IMMUNOLOGO		OLEA	
L'angolo dell'-	50, 134	- story	50
IMMUNOMODULATORE		OSPITE	
Il nuovo - sintetico k848 (Resiquimod) sposta il fenotipo dei linfociti CD4 Th2 umani, allergene specifici verso quello di cellule che producono l'interferone γ	189	Un - indesiderato in casa? Come rilevarlo facilmente e rapidamente	194
IMMUNOTERAPIA		OTITE	
Durata della efficacia dell'- specifica	167	Protocollo terapeutico per la diagnosi, cura, riabilitazione delle ipoacusie trasmissive da - media secretiva	67
Effetto dannoso della - in bambini con allergia verso lumache ed acari	48	P	
Efficacia clinica prolungata della - allergene specifica	46	PNEUMOPATIA OSTRUTTIVA CRONICA	
- locale a dose ridotta in bambini con rinite allergica perenne dovuta a Dermatophagoides	47	Approfondimento nella conoscenza e futuri sviluppi della terapia della - - -	129
- nasale semplificata nella rinite allergica da acari	47	POLLINE	
- specifica: principi e note applicative	130	Liberazione degli allergeni sottoforma di aerosol respirabili: un legame tra l'asma e il - di graminacee	48
Sicurezza della - sublinguale ultrarapida (in due ore) in pazienti allergici	190	Mediatori lipidici presenti nel - possono agire come chemoattrattanti e attivatori di granulociti polimorfonucleati	131
L		PRICK TEST	
LIPID TRANSFER PROTEINS		Ruolo protettivo della vita in campagna sui - - cutanei, immunoglobulina E ed asma negli adulti derivante da indagini epidemiologiche sulla genetica e situazione ambientale nell'asma, iperresponsività bronchiale e atopica	46
Reattività crociata immunologica tra le - - - da cibi derivanti da piante botanicamente non correlabili	132	PROFESSIONALITA'	
LPS		- medica nel nuovo millennio	43
Proliferazione T- cellulare indotta da applicazioni locali di - nella mucosa nasale di bambini con atopica	189	PROLIFERAZIONE T-CELLULARE	
LUMACHE		- - - indotta da applicazioni locali di LPS nella mucosa nasale di bambini non atopici	189
La SIT verso il Der p può proteggere verso la sensibilizzazione da -?	132	R	
M		RECENSIONI LIBRARIE	
MARCIA ALLERGICA		ALLERGENI	
La - -: come ostacolarla	173	Guida agli -	158
MISTRETTA		ALLERGOLOGIA	
Ricordo di Antonino -	38	Controversie in -	76
MONOIDE		Memo -	222
Il -: dalla teoria alla clinica	153, 213	Trattato italiano di -	221
Vaccinazione antiallergica con -	146	ASMA	

<p>- bronchiale allergico. Evoluzione di una terapia. Dallo stramonio all'anti-IgE 74</p> <p>BIOTECNOLOGIE Norme e regolamenti 158</p> <p>BREATHING Mechanics of -. Pathophysiology, diagnosis, treatment 227</p> <p>GENI - e comportamento 159</p> <p>IMMUNOFARMACOLOGIA - e farmaci delle risposte infiammatorie 75</p> <p>INTERNET - e malattie allergiche respiratorie pediatriche. Siti topic 223 - e medicina 222</p> <p>MALATTIE ALLERGICHE - -. Diagnosi e terapia 75</p> <p>VACCINAZIONI Le - 74</p> <p>VACCINI I - 159</p> <p>REAZIONI ALLERGICHE La rete regionale di allergologia della regione Piemonte e l'Osservatorio Regionale per le gravi - - 206</p> <p>RESPIRO SIBILANTE - - (wheezing) causato dai rhinovirus nell'infanzia: è forse il primo segnale dell'asma infantile? 189</p> <p>RETE REGIONALE - - di allergologia della regione Piemonte e l'Osservatorio Regionale per le gravi reazioni allergiche 206</p> <p>RHINOVIRUS Respiro sibilante (wheezing) causato dai - nell'infanzia: è forse il primo segnale dell'asma infantile? 189</p> <p>RINITE Asma, - infezioni e sport 116 Epidemiologia della - allergica in Europa 138 - ed asma in relazione ai marker infettivi negli Stati Uniti 129</p>	<p>RISORSE ECONOMICHE Appropriatezza, qualità, corretto utilizzo delle - - in allergologia 199</p> <p>RUSSAMENTO - e apnee ostruttive nel sonno 141</p> <p>S</p> <p>SEQUENZE IMMUNOSTIMOLANTI OLIGODEOSSINUCLEOTIDICHE Vaccinazione e immunomodulazione basate su - - - due strategie uniche ma complementari nel trattamento delle malattie allergiche 190</p> <p>SIICA - una nuova Società per la Immunoallergologia Italiana 39</p> <p>T</p> <p>Th1 - rappresenta la soluzione per Th2 nell'asma? 45</p> <p>Th2 Th1 rappresenta la soluzione per - nell'asma? 45</p> <p>V</p> <p>VACCINAZIONE - e immunomodulazione basate su sequenze immunostimolanti oligodeossinucleotidiche: due strategie uniche ma complementari nel trattamento delle malattie allergiche 190</p> <p>VACCINO Industria, paziente e medico per un - antiallergico gratuito 215 Ma è sicuro il - antiallergico? 70</p> <p>VIRUS - respiratori: proteggono dall'asma o ne sono la causa? 188</p> <p>VITA Ruolo protettivo della - in campagna sui Prick test cutanei, immunoglobulina E ed asma negli adulti derivante da indagini epidemiologiche sulla genetica e situazione ambientale nell'asma, iperresponsività bronchiale e atopica 46</p>
---	--

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 espone 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	µm	=	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	=	fentomolare
fg	=	fentogrammo	mol	=	mole
U.I.	=	unità internazionali	mmol	=	millimole
l	=	litro	µmol	=	micromole
ml	=	millilitro	nmol	=	nanomole
µl	=	microlitro	pmol	=	picomole
nl	=	nanolitro	fmol	=	fentomole
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

PROF. DR. _____
cognome nome

ENTE E QUALIFICA _____

INDIRIZZO _____
cap città via

rivolge il seguente quesito
(da scrivere in stampatello o a macchina)

Desidera che siano pubblicate le generalità complete?

SI

NO



Finito di stampare nel mese di Maggio 2003
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.