ACCADEMIA NAZIONALE VIRGILIANA
DI SCIENZE LETTERE E ARTI

CLASSE DI SCIENZE MATEMATICHE,
FISICHE E NATURALI
1

ATTUALITÀ IN TEMA DI DIAGNOSI E TERAPIA DELLE MALATTIE ALLERGICHE

Atti del Convegno
Mantova, 22 ottobre 1994

ALMAS

LEO S. OLSCHKI
FIRENZE
1996

ACCADEMIA NAZIONALE VIRGILIANA
DI SCIENZE LETTERE E ARTI

CLASSE DI SCIENZE MATEMATICHE,
FISICHE E NATURALI
1

ATTUALITÀ IN TEMA DI DIAGNOSI E TERAPIA DELLE MALATTIE ALLERGICHE

Atti del Convegno
Mantova, 22 ottobre 1994

LEO S. OLSCHKI
FIRENZE
1996

ISBN 88 222 4370 6

PROGRAMMA

Moderatore

Prof. Pier Paolo Dall'Aglio
Direttore dell'Istituto di Patologia, Medica, Direttore della Scuola di Specializzazione in Allergologia ed Immunologia Clinica dell'Università di Parma

Relatori

Dott. Giovanni Lattuada e collab.
Istituto di Patologia Medica dell'Università di Parma, Specialista in Allergologia e Immunologia Clinica

Dott. Luigi Gobio Casali
Primario inc. della Divisione di Pediatria, Istituti Ospedalieri «Carlo Poma», Mantova

Dott. Ciro Gallo e collab.
Centro di Allergologia e Immunologia Clinica, Ospedale «Niguarda Ca' Granda», Milano.

Dott. Mario Zanca
Specialista in Allergologia e Immunologia Clinica

Prof. Mario Castelli
Dipartimento di Scienze Biomediche, Sezione di Farmacologia, Università di Modena

Dott. Attilio Zanca
Già Primario Divisione Dermatologica, Ordinario della Classe di Scienze Matematiche Fisiche e Naturali dell'Accademia Nazionale Virgiliana

* * *

Saluto del Presidente dell'Accademia Nazionale Virgiliana e del rappresentante della Classe di Scienze Matematiche Fisiche e Naturali

Introduzione al Convegno
Prof. P. P. Dall'Aglio

Metodiche di diagnosi delle malattie allergiche
Dott. G. Lattuada e collab.

Le allergie e le intolleranze alimentari in età evolutiva
Dott. L. Gobio Casali

Le linee guida europee sull'allergia e intolleranza alimentare
Dott. C. Gallo e collab.

L'immunoterapia specifica
Dott. M. Zanca

I farmaci antiallergici
Prof. M. Castelli

I corticosteroidi topici nella cura di dermopatie allergiche
Dott. A. Zanca

Discussione

Con questa pubblicazione ho la gioia e l'orgoglio di dare il via anche alla nuovissima collana di opere della Classe di Scienze Matematiche Fisiche e Naturali. Essa si affianca alle altre collane dell'Accademia: «Miscellanea», e pubblicazioni della Classe di Lettere e Arti, e della Classe di Scienze Morali.

L'Accademia già pubblicava una collana detta «Serie speciale della Classe di Scienze Fisiche e Tecniche», che viene ora sostituita dalla serie che inizia con questi Atti.

CLAUDIO GALLICO
Presidente della
Accademia Nazionale Virgiliana

INTRODUZIONE

Secondo stime attendibili gli Italiani che, in qualche momento della vita, soffrono di allergopatie sono molto numerosi: uno su cinque. È questa una patologia in progressivo aumento in quasi tutto il mondo. Si pensi, ad esempio, che in una città inglese è stato valutato in circa il 10% l'incremento di allergopatie respiratorie e cutanee tra il 1974 e il 1979 (1). Non si tratta affatto di un caso isolato, dato che le segnalazioni delle più alte percentuali di frequenza delle allergopatie provengono proprio dai paesi più industrializzati ed a più elevato tenore di vita, come gli U.S.A. dove cinquant'anni or sono l'incidenza di questa patologia era di circa lo 0,5-1% della popolazione, mentre attualmente raggiunge il 15-30% o più (2).

Il preoccupante aumento di frequenza delle allergopatie respiratorie si accompagna ad un drammatico incremento dei casi di morte per asma bronchiale, registrato, a partire dalla metà degli anni Settanta, nella maggior parte dei paesi. Secondo certi dati in Italia il tasso di mortalità per asma bronchiale nel 1978 ora di 0,30 per 100.000 abitanti, mentre negli anni successivi aumentò progressivamente fino a raggiungere nel 1985 il 4,15 per 100.000 abitanti (3). Questa situazione allarmante è spiegata attualmente con l'inquinamento ambientale, sia atmosferico sia domestico e dei luoghi di lavoro. Fattori di inquinamento atmosferico sono, principalmente, ossidi di zolfo, polveri, ozono e altri ossidanti fotochimici, ossido di azoto, monossido di carbonio, idrocarburi. Principali agenti inquinanti di ambienti confinati sono ossido di azoto e ossido di carbonio (che provengono dagli impianti di riscaldamento e dai fornelli a gas), fumo di sigaretta, formaldeide (isolanti, legno compensato, ecc.), asbesto e lana di vetro (materiali per coibentazione), ossido di zolfo (proveniente dal riscaldamento a nafta e dall'ambiente esterno), agenti biologici (batteri, miceti, virus), allergeni (acari, spore fungine, derivati di animali domestici, ecc.) (3, 4). Le sostanze chimiche e gli agenti biologici aerodispersi possono sensibilizzare diret-

tamente l'organismo, determinando reazioni allergiche. Inoltre alcuni inquinanti, come quelli degli scarichi dei motori Diesel, agiscono come adiuvanti potenziando la risposta IgE agli allergeni comuni. Le sostanze chimiche aerodisperse, poi, possono esercitare effetti modulatori sul sistema immunitario, oppure provocare alterazioni a carico del potenziale organo bersaglio di reazioni immunoallergiche (organo di shock), in particolare a livello dell'apparato respiratorio, facilitando la comparsa di sintomi di malattia in soggetti sensibilizzati e precedentemente asintomatici (3).

Sono in aumento anche le sindromi reattive pseudo-allergiche (dette anche da intolleranza) che si differenziano da quelle allergiche per il meccanismo patogenetico extra-immunologico, ma le cui manifestazioni cliniche (cutanee, gastrointestinali, respiratorie, ecc.) sono analoghe a quelle su base immune. Fattori di queste reazioni pseudoallergiche sono principalmente farmaci, alimenti e additivi alimentari, molti dei quali possono agire, sebbene con minor frequenza, anche con meccanismo immunologico. Per quanto riguarda alimenti e additivi alimentari si parla giustamente, infatti, di allergie e intolleranze alimentari.

Anche la patologia cutanea da contatto, allergica o irritativa, professionale e non (metalli, cosmetici, gomma, coloranti, detersivi, farmaci, ecc.) è in sensibile aumento sia in Italia (5) sia negli altri paesi industrializzati. Negli U.S.A. è stato stimato che le dermatiti allergiche da contatto professionale ammontino al 7% di tutte le tecnopatie, con un costo sociale annuo di 250 milioni di dollari (6). Un esempio preoccupante è costituito dall'incremento dei casi di sensibilizzazione al nichel (7), aptene molto diffuso, contenuto in molti oggetti o sostanze di uso comune sia in ambiente domestico sia in ambiente di lavoro sia nei cibi (8).

In considerazione dell'importanza scientifica dell'argomento e dei suoi evidenti risvolti socio-economici, si è creduto opportuno organizzare il convegno «Attualità in tema di diagnosi e terapia delle malattie allergiche» (verosimilmente il primo tenuto a Mantova su questa materia), per informare medici e non, appunto sulle moderne modalità di studio e di trattamento di questa patologia in espansione. Data l'ampiezza e la complessità di questo settore della patologia, sono state scelte, ai fini pratici, due aree di interesse: una generale (metodiche d'indagine diagnostica, immunoterapia specifica e farmaci antiallergici sistemici e topici) e l'altra incentrata su un tema di grande attualità quale l'allergia e l'intolleranza alimentare. Il convegno, che si è tenuto nella

Sala ovale del Palazzo accademico, il pomeriggio del 22 ottobre 1994, ha avuto come moderatore il prof. Pier Paolo dall'Aglio, direttore dell'Istituto di patologia medica e della Scuola di specializzazione in allergologia e immunologia clinica dell'Università di Parma.

Bibliografia

1. Eaton K.K., *The incidence of allergy has it changed?*, «Clin. Allergy», 12, 1982, p. 107 ss.
2. Errigo E., *Manuale pratico di allergologia*, Lombardo, Roma 1990, pp. 4-5.
3. Marcer G., *Sistema immunitario, ambiente e allergia*, «Notiziario allergologico», 1, 1990, p. 11 ss.
4. Corsico A., Falagiani P., Corsico R., *Le allergopatie respiratorie e l'inquinamento atmosferico*, «Notiziario allergologico», 1, 1993, p. 16 ss.
5. Gola M., Sertoli A., *Epidemiologia e costi economici*, «Dermatologia allergologica, professionale e ambientale», a cura di Sertoli A., I, Il Pensiero Scientifico, Roma 1991, p. 186 ss.
6. Belsito D.V., *Eczematous dermatitis*, «Dermatology in general medicine», a cura di Fitzpatrick T. B. *et al.*, I, McGraw-Hill, New York 1993, p. 1530 ss.
7. Angelini G., Vena G.A., *Allergia da contatto al nichel. Considerazioni su vecchie e nuove acquisizioni*, «Bollettino dermatol. allergol. profes.», 1, 1989, p. 5 ss.
8. Venuti A., Di Fonso M., Romano A., *Allergia al nichel: stato dell'arte*, «Notiziario allergologico», 2, 1994, p. 96 ss.

Attilio Zanca
Ordinatio della Classe di
Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali
dell'Accademia Nazionale Virgiliana

Giovanni Lattuada - Francesca Corsini

DIAGNOSTICA DELLE ALLERGOPATIE

In rapporto agli allergeni responsabili le Allergopatie possono essere distinte in:

- Allergopatie da inalanti,
- Allergopatie da alimenti,
- Allergopatie da farmaci,
- Allergopatie da veleni di insetti,
- Allergopatie da sostanze di contatto.

La diagnostica delle allergopatie presenta caratteristiche ed aspetti particolari. Infatti il problema diagnostico non si limita all'accertamento della forma clinica, ma soprattutto consiste nel riconoscimento e nella dimostrazione dei fattori etiologici specifici che determinano la malattia.

La diagnosi etiologica risulta di grande importanza sia da un punto di vista tecnico che da un punto di vista pratico, infatti da un lato convalida la diagnosi clinica e dall'altro si può ottenere la scomparsa delle manifestazioni cliniche allontanando il paziente dall'esposizione all'allergene o sottoponendolo ad un trattamento iposensibilizzante specifico.

Anamnesi

L'anamnesi ricopre un ruolo importante nelle allergopatie in quanto, al momento dell'osservazione clinica, il paziente può presentarsi completamente asintomatico, dal momento che si tratta spesso di manifestazioni che compaiono con carattere di accessionalità.

L'anamnesi familiare è importante per l'esistenza in molte allergopatie di una predisposizione ereditaria.

L'anamnesi fisiologica deve essere svolta con grande attenzione, oltre ai dati su alcune condizioni di ordine fisiologico (cicli mestruali, gravidan-

za, menopausa ecc.) si devono raccogliere notizie sulle abitudini di vita del paziente, sulla sua attività lavorativa, sulle sue abitudini alimentari, sull'uso di eventuali medicamenti. Infatti la raccolta di queste informazioni può spesso fornire elementi utili per giungere ad una diagnosi etiologica.

L'anamnesi patologica remota va condotta secondo i criteri comuni generalmente seguiti. Particolare attenzione deve essere rivolta ad accertare altre manifestazioni allergiche, diverse rispetto alla malattia in atto, presentate dal paziente nel passato. Infatti ciò potrebbe far sospettare l'esistenza di una predisposizione alle allergopatie. Si dovrà chiedere al paziente se in precedenza abbia sofferto di dermatite atopica, orticaria, rinite, asma bronchiale. L'anamnesi dovrà essere dettagliata in caso di pregresse reazioni avverse a farmaci o ad alimenti.

L'anamnesi patologica prossima deve concentrare l'interesse maggiore. Devono essere precisati gli aspetti principali della sindrome in atto (epoca di insorgenza e caratteristiche del primo episodio morboso, decorso clinico e periodicità, associazioni morbose, precedenti accertamenti diagnostici, risultati delle precedenti terapie).

Esame obiettivo e comuni indagini di laboratorio

Le sindromi allergiche presentano spesso la caratteristica dell'accessionalità per cui l'esame obiettivo di un paziente può risultare negativo al momento dell'osservazione. Può essere utile poter esaminare il paziente sia nel momento di acuzie delle manifestazioni cliniche che in un periodo di quiescenza.

Le comuni indagini di laboratorio possono essere tuili per confermare il sospetto diagnostico ed offrire elementi significativi per la diagnosi differenziale. Si deve tenere presente che l'eosinofilia è un reperto frequente ma non costante nelle allergopatie; la si può riscontrare anche in varie condizioni morbose non allergiche e, d'altra parte, l'assenza di eosinofilia non permette di escludere la patogenesi allergica di un'affezione (tab. 1).

Test diagnostici specifici

Questi test consentono, nella maggior parte dei casi, di documentare l'etiologia delle manifestazioni allergiche (tab. 2).

La scelta delle indagini più appropriate deve essere eseguita in base

Tab. 1 - *Eosinofilia in affezioni non allergiche*

Malattie infettive: scarlattina, mononucleosi infettiva, ecc.

Malattie autoimmuni: vasculiti (sindrome di Churg-Strauss, granulomatosi di Wegener, ecc.), artrite reumatoide, sindrome di Sjögren, sarcoidosi, pemfigo, pemfigoide, ecc.

Infezioni: filariosi, schistosomiasi, teniasi, idatidosi, ascaridiasi, giardiasi, cisticercosi, ecc.

Deficit immunologici: deficit di IgA, sindrome di iper-IgE, sindrome di Wiskott-Aldrich, sindrome di Nezelof, reazioni da triapanto verso l'ospite, ecc.

Eosinofilia familiare asintomatica (molto rara)

Emopatie e malattie neoplastiche dei tessuti emopoietici: leucemie mieloidi croniche ed alcune leucemie acute, linfoma di Hodgkin, policitemia vera, anemia perniciosa, ecc.

Tab. 2 - *Prove diagnostiche specifiche nelle allergopatie*

Tests in vivo:

Tests cutanei diretti (prick, intradermici, scarificazione, epicutanei)
Tests cutanei indiretti (trasporto passivo locale)
Tests mucosi
Tests di eliminazione
Tests di provocazione

Tests in vitro:

Ricerca di IgE e IgG specifiche (con metodi radioimmunologici, immunoenzimatici, ecc.)
Ricerca di anticorpi precipitanti o emoagglutinanti
Tests di releasability dei mediatori (dosaggio dell'istamina e di altri mediatori liberati dai basofili)

alle manifestazioni cliniche presentate dal paziente ed al tipo di reazione che si presume in causa, in rapporto alle presunte modalità di sensibilizzazione del paziente (inalazione, ingestione, iniezione o contatto), in rapporto alla natura dell'allergene da saggiare.

TEST IN VIVO

1) *Test cutanei diretti*

Tra le varie indagini diagnostiche specifiche i test diagnostici cutanei sono quelli più noti e praticati più di frequente. Per una buona accuratezza dei test cutanei si deve provvedere, in precedenza, all'eliminazione dei fattori che possono influenzare i risultati dei testi. È noto che alcuni farmaci, in particolare gli antistaminici, possono ridurre significativamente la risposta cutanea ai test diagnostici.

a) Test cutanei per PRICK-Test e per iniezione intradermica

Il PRICK-Test è la metodica più largamente usata. Consiste nell'applicare una goccia di estratto allergenico sulla cute (superficie volare dell'avambraccio) e nel pungere attraverso la goccia gli strati superficiali della cute con una lancetta sterile dotata di punta da 1 mm (allergy pricker); la goccia di estratto allergenico deve essere poi rapidamente asciugata dopo la puntura. Per gli alimenti può essere utile eseguire i test cutanei anche con alimenti freschi (Prick by Prick) infiggendo prima la lancetta nell'alimento da testare e proseguendo quindi con la tecnica usuale del PRICK-Test.

Nel test per via intradermica si iniettano piccole quantità di estratto allergenico (0,02-0,03 ml), utilizzando siringhe a perdere tipo tubercolina, munite di ago sottile che viene orientato in direzione quasi parallela alla superficie cutanea.

Si devono sempre eseguire due test di controllo, rispettivamente negativo (con il liquido impiegato per la diluizione dell'estratto) e positivo (con istamina).

Nel «Memorandum» sulla diagnostica delle allergopatie elaborato dalla Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Clinica viene suggerito di riferire la valutazione del grado di risposta cutanea (a 15-30 minuti) al pomfo prodotto dal controllo positivo con l'istamina (10 mg/ml per il PRICK-Test e 0,1 mg/ml per il test intradermico) valutando uguale ad 1 l'entità di pomfo istaminico. La valutazione può avvenire come indicato di seguito.

\+ pomfo da 1/4 a 1/2
++ pomfo da 1/2 a 1
+++ pomfo da 1 a 2
++++ pomfo superiore a 2.

Ciascuna metodica presenta vantaggi e svantaggi (tab. 3).

Il PRICK-Test risulta, in generale, più affidabile per la sua maggiore specificità (il test intradermico può essere preferibile, per la sua maggiore sensibilità, soltanto per i veleni di Imenotteri e per alcuni farmaci).

b) Test epicutanei

I patch test rappresentano le prove diagnostiche elettive nelle dermatiti da contatto dal momento che riproducono le modalità di sensibilizzazione. Questi test devono essere eseguiti in numero relativamente limitato. Per tale motivo, si devono circoscrivere le sostanze sospette in base al tipo di lesione, alla sede, alla modalità di insorgenza, ai rapporti con l'attività lavorativa ecc.

Tab. 3 - *Comparazione tra Prick test e test intradermico*

	Vantaggi	*Svantaggi*
Prick test	– Maggiore semplicità tecnica – Maggiore numero di allergeni testabili in una seduta – Materiale allergenico più stabile – Minor pericolo di reazioni generali – Maggior specificità (minor frequenza di reazioni falsamente positive)	– Minore sensibilità
Test intradermico	– Maggiore sensibilità – Maggiore accuratezza (possibilità di dosare la quantità di estratto allergenico)	– Maggiore tempo per l'esecuzione delle prove – Minore specificità (maggiore frequenza di reazioni aspecifiche) – Attrezzatura un po' meno semplice (siringhe) – Minor numero di allergeni testabili in una seduta – Maggior pericolo di reazioni generali

Generalmente si usa una serie preordinata degli allergeni più comunemente responsabili o di miscele allergeniche (tab. 4).

Inoltre, nei singoli casi, possono essere utilizzate altre sostanze allergeniche sospette scelte sia tra quelle disponibili in commercio che preparate al momento dallo specialista. Il materiale aptenico viene posto sulle «Finn Chambers» (costruite in alluminio con un diametro interno di 8 mm), una superficie di 50 mm^2 ed un volume di circa 20 µl) montate su un nastro adesivo poroso (scanpor).

Questo supporto viene applicato sulla cute del dorso con un cerotto di polietilene, di carta o di seta.

La lettura dei risultati dei test epicutanei viene effettuta dopo 48-72 ore ed anche oltre. Le reazioni positive sono di tipo eczematiforme, viscicolare, con comparsa, sulla superficie cutanea di applicazione dell'allergene, di eritema, edema, papule vescivole o flittene.

L'intensità della reazione può essere valutata secondo i seguenti criteri:

0	nessuna differenza rispetto ai controlli
+	eritema
++	eritema, edema
+++	eritema, edema, vescicole o papule.

Interpretazione dei test cutanei

Alle prove diagnostiche cutanee non si può attribuire un valore assoluto infatti un test cutaneo positivo per un dato allergene non implica

Tab. 4 - *Serie di apteni per tests epicutanei indicata dall'International Contact Dermatitis Group (ICDRG)*

Bicromato di potassio	0,5%	Vioformio	5%
Cobalto cloruro	1%	Colofonia	20%
Nichel solfato	5%	Resina epossidica	1%
Formaldeide	2%	Resina p-terbutilfenolo-formaldeidica	1%
Parafenilendiamina	1%	Etilendiamina	1%
Alcoli della lanolina	30%	MBT (gomma) mix	
Parabeni mix		Tiuram (gomma) mix	
Caina mix		PPD (gomma) mix	
Neomicina solfato	20%	Carba (gomma) mix	
Balsamo del Perù	25%	Profumi mix	

che questo rappresenti il fattore etiologico delle manifestazioni cliniche; all'opposto la negatività della prova cutanea per un dato allergene non eslcude la possibilità che quell'allergene sia un fattore implicato nella provocazione delle manifestazioni cliniche presentate dal paziente (tab. 5).

Reazioni indesiderate dei test cutanei

I test cutanei diretti, anche se raramente, possono provocare effetti indesiderati che compaiono generalmente entro 15-30 minuti dalla loro esecuzione. Si possono distinguere:

– reazioni locali: reazione eritemato edematosa marcata talvolta con linfangite e linfoadenite satellite;

– reazioni d'organo che di solito riproducono la sintomatologia (rinite, asma ecc.) presentata dal paziente;

– reazioni sistemiche: orticaria angioedema oppure eccezionalmente shock allergico (1 caso/milione di test).

Tab. 5 - *Reazioni cutanee negative*

Da cause inerenti all'individuo (false reazioni negative)	– Cute atrofica o poco irrorata o edematosa – Progresso shock allergico – Somministrazione di alcuni farmaci (antistaminici, ecc.) – Iporesponsività da pregresse prove cutanee – Alterazione del circolo
Da cause inerenti all'allergene (false reazioni negative)	– Mancato impiego dell'allergene specifico – Estratto troppo diluito o scarsamente attivo
Da sindrome clinica non immunologica	– Alimenti, farmaci e prodotti del loro metabolismo, ecc.
Da allergia localizzata	– Sensibilizzazione esclusiva delle vie respiratorie, ecc.
Da allergia recente	– Sensibilizzazione limitata temporaneamente alle mucose delle vie respiratorie, ecc.

2) *Test di trasporto passivo locale*

Consiste nella possibilità di trasferire temporaneamente uno stato di ipersensibilità specifica ad un soggetto sano mediante trasfusione di siero (Prausnitz-Kustner 1921).

La principale limitazione all'uso di questa tecnica è rappresentata dalla necessità di utilizzare l'uomo come «reattivo» biologico con il pericolo di trasmettere ad un ricevente sano alcune infezioni.

3) *Test mucosi*

Si basano sugli stessi principi teorici di quelli cutanei. Sono talvolta più sensibili rispetto alle prove cutanee.

I principali svantaggi sono rappresentati dal fastidio che si reca al paziente, dal numero limitato di allergeni che si possono saggiare e dal pericolo di provocare, in caso di netta positività, reazioni evidenti.

Si possono eseguire prove buccali, nasali, congiuntivali, bronchiali.

4) *Test di eliminazione*

Le prove di eliminazione possono fornire un orientamento diagnostico in caso di fondato sospetto che determinati allergeni siano responsabili delle manifestazioni cliniche presentate dal paziente. Tali prove consistono nell'osservzione clinica di eventuali variazioni sintomatologiche in rapporto all'eliminazione dell'esposizione del paziente all'allergene sospetto.

Le prove di eliminazione trovano il loro principale limite nella loro non riproducibilità per cui l'orientamento diagnostico deve essere confermato da altri test (sierologici e di esposizione). Queste prove trovano elettiva applicazione nelle forme di allergia alimentare in cui sono state proposte varie diete di eliminazione che debbono essere protratte per alcune settimane (tab. 6).

È necessario uno score clinico ottenuto in due settimane di dieta libera, da confrontare con quello ottenuto durante le settimane di eliminazione, per disporre di un criterio relativamente obiettivo di valutazione. Se con tali diete si ottengono miglioramenti clinici, altri alimenti possono essere reintrodotti nella dieta, uno per volta, per più giorni consecutivi, così da identificare l'alimento o gli alimenti responsabili.

Tab. 6 - *Diete oligoallergeniche di Mc Ewen*

Dieta A	*Dieta B*
Pane, pasta, semolino	Carne di tacchino
Olio di mais	Riso
Carne di manzo	Olio extravergine di oliva
Spinaci, carote	Insalata, finocchi
Mele sbucciate, ananas fresco	Pere sbucciate
Zucchero di canna cristallizzato	Zucchero di canna cristallizzato
Sale	Tè
	Sale

Prove di eliminazione possono essere effettuate anche in caso di sospetta sindrome allergica da farmaci (sospensione immediata del medicamento sospetto o in casi particolari di sindromi allergiche da allergeni inalanti (sospensione dell'attività lavorativa, allontanamento da animali domestici, ecc.).

5) *Test di provocazione*

Talvolta per accertare la diagnosi etiologica delle sindromi allergiche può essere utile e/o necessario ricorrere alle prove di esposizione che tendono a riprodurre il quadro sintomatologico provocato dall'esposizione all'allergene sospetto. Tali prove possono essere eseguite per convalida, o per valutazione comparativa di altri test (cutanei o sierologici, od in caso di negatività o di impossibile esecuzione di altre prove.

Questi test richiedono lunghi periodi di esecuzione, pertanto si deve circoscrivere in precedenza il numero degli allergeni sospetti; il paziente, al momento della prova, non deve presentare manifestazioni cliniche in atto e deve sospendere ogni terapia che possa falsare l'esito del test.

Si possono eseguire test di provocazione nasale, congiuntivale, bronchiale (per inalanti stagionali e/o perenni), test di provocazione con alimenti ed additivi alimentari (se dall'anamnesi non risultano episodi pregressi di particolare gravità ad esempio shock anafilattico, edema della glottide).

Test di provocazione con farmaci.

Questi test richiedono l'applicazione di precise norme:

– i test devono essere eseguiti solo in ambiente ospedaliero, previo consenso informato del paziente e dei familiari, e solo quando il farmaco sia insostituibile ai fini terapeutici;

– i test non devono mai essere eseguiti in soggetti ad alto rischio;

– per i test si devono usare solo farmaci alternativi;

– l'osservazione del paziente dopo ciascun test deve protrarsi per almeno 24-48 ore.

Durante l'esecuzione dei test di provocazione si possono verificare le medesime reazioni indesiderate già segnalate a proposito dei test cutanei.

Test in vitro

L'utilizzo di questi test ha comportato significativi progressi nella diagnostica delle sindromi allergiche IgE-mediate. I vantaggi di tali test sono rappresentati dalla sensibilità e specificità elevate, dalla buona riproducibilità e dalla completa innocuità per il paziente; gli svantaggi si riassumono nel costo elevato.

1) *Determinazione delle IgE totali*

La IgE rappresentano solo lo 0,04% di tutte le immunoglobuline. La concentrazione sierica varia, nei soggetti adulti non atopici, da 10 a 200 kU/l mentre le concentrazioni normali delle altre classi immunoglobuliniche presentano oscillazioni nettamente minori. La determinazione delle IgE totali può avvenire con metodi radioimmunologici (PRIST) o con metodi immunoenzimatici dove il marcatore è un enzima invece che un radioisotopo. Nel caso del PRIST la radioattività del sistema può essere misurata direttamente e sarà direttamente proporzionale al contenuto di IgE nel campione in esame. Le IgE totali generalmente sono elevate nelle sindromi allergiche dovute ad immunoreazioni di tipo 1°. Si deve però tenere presente che il riscontro di valori «normali» di IgE totali sieriche non esclude la diagnosi di allergopatia e, d'altro canto, le IgE totali sono aumentate in alcune condizioni patologiche sicuramente non allergiche (parassitosi intestinali, connettiviti, sindromi da iper IgE, mieloma IgE).

Pertanto non si può porre diagnosi di «sindrome allergica» sulla base della sola determinazione delle IgE totali; tale determinazione può essere utile in studi familiari di tipo prospettico, in quanto un aumento significativo delle IgE totali nel cordone ombelicale del neonato (> 0,9 kU/l) o nella prima nfanzia può costituire un marker di alto rischio per allergopatie.

In conclusione il rilievo di elevati valori di IgE totali, soprattutto con test cutanei o sierologici negativi per i comuni allergeni, deve indurre ad ulteriori approfondimenti diagnostici.

2) *Ricerca delle IgE specifiche*

La ricerca delle IgE specifiche sieriche verso un determinato allergene può costituire la diagnosi etiologica in vitro di una allergopatia.

Esistono in commercio metodiche basate sulla marcatura di anti-IgE, metodiche basate sulla marcatura dell'allergene e metodiche immunoenzimatiche.

Per quanto riguarda i test radioimmunologici (RAST), maggiore è la radioattività, maggiore è la quantità di IgE specifiche che si trova nel campione in esame. Mediante il confronto con preparati standard di controllo si può effettuare, entro certi limiti, una valutazione quantitativa delle IgE specifiche presenti nel siero del paziente in esame verso un determinato allergene (classi di positività per ciascun allergene). Le classi 4, 3 e 2 sono da considerare positive.

La concordanza fra test sierologici per le IgE specifiche e test cutanei risulta notevolmente elevata per gli allergeni da inalazione e per i veleni di Imenotteri. La determinazione delle IgE specifiche verso allergeni alimentari e verso farmaci comporta problemi sia di tipo tecnico che di tipo metodologico.

3) *Ricerca delle IgG specifiche*

Appare documentata l'esistenza di due principali e contrapposte attività funzionali delle IgG:

- attività sensibilizzante
- attività bloccante.

L'utilità clinica del dosaggio delle IgG specifiche totali e delle sottoclassi IgG specifiche (IgG_1, IgG_2, IgG_3, IgG_4) è ancora controversa.

4) *Test di releasability dei mediatori*

Le cellule effettrici (basofili, mastociti, eosinofili) hanno la capacità di liberare in vitro mediatori, pre o neoformati, in seguito a stimolazione con allergene specifico, anti-IgE o attivanti specifici. Questi mediatori, dosabili nel siero o in altri liquidi biologici, possono costituire markers solubili di immunoflogosi e consentono di monitorare, attraverso sondaggi seriati, lo stato di attività della sindrome allergica.

5) *Altri test in vitro*

La ricerca di anticorpi precipitanti è importante per la diagnosi etiologica dell'asma bronchiale da sensibilizzazione a miceti (ad esempio Aspergillus) e delle pneumopatie da ipersensibilità.

Il test di emoagglutinazione passiva con emazie sensibilizzate all'antigene è stato utilizzato per la ricerca di anticopri (IgG ed IgM) rivolti contro determinanti aptenici di farmaci.

Luigi Gobio Casali

ALLERGIA E INTOLLERANZA ALIMENTARE AD ESPRESSIONE GASTROENTEROLOGICA IN AMBITO PEDIATRICO

La sensibilizzazione alle proteine alimentari è un fenomeno generale che – nel medesimo soggetto – può interessare una sola, ma anche più proteine alimentari contemporaneamente. Ogni proteina cioè può indurre, in taluni soggetti ed in talune circostanze, una sensibilizzazione estrinsecantesi in una allergia alimentare. Taluni alimenti tuttavia sono più frequentemente in causa di altri: essi sono il latte vaccino, l'uovo, la soia, il glutine, il pesce, il pollo, il maiale, le noci, le noccioline, le fragole, gli agrumi, la banana, il pomodoro ecc... (1).

La maggior frequenza con la quale questi alimenti sono in causa è legata sia alla notevole antigenicità delle proteine in essi contenute, sia alle loro circostanze d'uso.

Il latte vaccino ad esempio è il primo succedaneo del latte materno in un'epoca della vita in cui la mucosa intestinale consente con relativa frequenza una sensibilizzazione a proteine eterologhe introdotte nel canale alimentare. Il latte di soia viene spesso utilizzato in soggetti con IPLV e che, proprio per questo, presentano non infrequentemente una mucosa alterata, ciò che consente a molecole alimentari normalmente escluse il passaggio dalla barriera intestinale con possibili reazioni immuno-patogene (2).

Anche altre situazioni aumentano significativamente il rischio di insorgenza di una allergia alimentare. L'esistenza di genitori atopici, ed ancor più affetti da una allergia alimentare, così come un deficit anche parziale di IgA, aumentano la probabilità di insorgenza di una sensibilizzazione alimentare (1). Una gastroenterite od un intervento chirurgico intestinale specie nei primi mesi di vita, aumenta pure la permeabilità della mucosa a molecole alimentari eterologhe (3, 4). Un reflusso

gastroesofageo, una nutrizione protratta con sonda nasogastrica, una fistola tracheoesofagea, una alterata deglutizione sono altrettanti esempi di patologie che aumentano il rischio di allergia alimentare potendo favorire l'insorgenza di una sensibilizzazione con il meccanismo della aspirazione ab ingestis (5).

Nel *meccanismo patogenetico* dell'allergia alimentare possono essere implicate immunoreazioni di tipo I reaginico, di tipo III con formazione di immuno complessi e di tipo IV dovuta ad ipersensibilità ritardata mediata da T linfociti, eccezionalmente di tipo II (6, 7). Questo polimorfismo patogenetico consente di comprendere almeno in parte la notevole variabilità sia della espressività clinica sia del periodo di latenza che intercorre fra assunzione dell'alimento e comparsa dei sintomi.

Le reazioni IgE mediate sono più frequentemente in causa nelle manifestazioni cliniche ad espressività extra intestinale, anche se talora non vengono diagnosticate per la eventualità che una reazione IgE mediata si estrinsechi a livello mucosale senza la possibilità di evidenziare le stesse IgE specifiche in circolo (7).

Le reazioni di tipo III e IV di Gell e Coombs sono più spesso in gioco nelle manifestazioni ad espressività gastrointestinale specie nel caso di patologie croniche.

È importante ritenere che diversi tipi di sensibilizzazione possono essere presenti nello stesso individuo e giustificare così reazioni talora anche molto diverse al momento della provocazione. Non solo, ma «una anafilassi locale» IgE mediata a livello della mucosa intestinale può causare un aumento della permeabilità intestinale agli antigeni alimentari e conseguentemente provocare nuove sensibilizzazioni attraverso ogni tipo di risposta immunitaria (8, 9).

Quadri clinici ed espressività eminentemente gastrointestinale

Non esistono quadri clinici ad espressività gastrointestinale «alimento-specifici». Al contrario, alimenti anche molto diversi sotto il profilo antigenico possono provocare quadri clinici identici.

La sintomatologia anche gastrointestinale può modificarsi nel tempo: cioè l'allergia alimentare, nel corso dei mesi e degli anni, può ripresentarsi con sintomi assai difformi da quelli d'esordio e talora più difficilmente correlabili a questo tipo di patologia (1).

Tempo di comparsa dei sintomi

Nel lattante la sintomatologia dovuta ad una allergia/intolleranza alimentare può apparire subito dopo che l'alimento in questione è stato introdotto nella dieta anche se talora, specie per il latte vaccino, può passare una settimana od oltre fra la comparsa dei sintomi e la sua introduzione nella dieta.

Quando si manifesta una allergia alimentare le reazioni sintomatologiche possono essere talora immediate, talora ritardate: *immediate* quando appaiono entro circa 1 ora dalla ingestione dell'allergene, e *ritardate* quando si estrinsecano dopo parecchie ore o persino dopo alcuni giorni dall'ingestione dell'alimento (10).

Alimenti più frequentemente in causa

Nel lattante il latte vaccino formulato provoca, inoltre il 2% dei soggetti, allergia alimentare che si manifesta in circa la metà dei casi con sintomi gastrointestinali (10). Quando si utilizza il latte di soia nel trattamento della IPLV sino al 20-40% dei pazienti si sensibilizzano anche alla soia (11). La lista di alimenti che può provocare sintomi gastrointestinali con alterazioni istologiche della mucosa digiunale include oltre al latte vaccino, alla soia, al glutine, a varie carni (pollo, manzo, maiale, ecc...) pesci (shrimps ecc...), patate, riso (7). Le proteine dell'albume d'uovo, delle noccioline, pesci e cereali sono più frequentemente responsabili di sintomi cutanei IgE mediati, ma possono anche provocare sintomi gastrointestinali non IgE mediati (7).

Una allergia alle PLV può manifestarsi con sintomi acuti che includono costantemente la diarrea, simile a quella di una gastroenterite infettiva, che si associa spesso a vomito. Il vomito può simulare una stenosi pilorica od un RGE, ma è possibile che una allergia alimentare, e, segnatamente una ALV, possa essere un fattore causale o concausale del RGE e della stenosi pilorica, ciò che va tenuto ben presente allorché un bambino operato per una delle due patologie sopra menzionate continua a presentare vomito, diarrea e scarso accrescimento (5).

Lo shock anafilattico per quanto raro è la più drammatica manifestazione di allergia alimentare che può associarsi a sintomi acuti gastrointestinali (12).

L'enteropatia da allergia

Intolleranza alimentare è la causa più frequente di diarrea cronica nel lattante con una prevalenza compresa fra lo 0,5 e l'1,9% dei nati. È tipica dei primi mesi di vita potendo, in qualche caso protrarsi oltre l'anno. In taluni casi (15-20%) è documentabile una atrofia dei villi parziale o subtotale similceliaca ed in questi casi è probabilmente in gioco una sensibilizzazione di tipo IV (13). In altri casi la lesione consiste esclusivamente nell'esistenza di un edema stromale e di una infiltrazione infiammatoria eosinofila, del tutto sovrapponibile alla gastroenterite eosinofila (che abitualmente è tenuta distinta dall'allergia alimentare). In questi casi è verosimilmente in gioco una reazione di tipo I o III (13).

La sintomatologia consiste in diarrea cronica con steatorrea, disappetenza e vomito con un quadro clinico e bioumorale da malassorbimento. L'insufficiente accrescimento ponderale che si associa sempre può anche essere l'unico sintomo (13).

L'intolleranza al lattosio, che residua ad una gastroenterite non infrequentemente, non è dovuta ad un deficit di lattosio isolato, ma si associa spesso ad una IPLV, dato che è documentabile spesso un quadro ultra microscopico tipico della allergia alimentare che può essere presente anche in una mucosa completamente normale all'esame tradizionale (14). Nelle forme più gravi di tale enteropatia possono comparire *edemi da ipoalbuminemia* conseguenti a perdita di proteine con le feci. L'enteropatia da IPLV, quando sono dimostrabili microperdite intestinali di sangue, può essere responsabile di circa la metà dei casi di *anemia sideropenica del lattante* (14, 15).

La colite da allergia alimentare è la principale forma di colite non infettiva del lattante. L'età del bambino è più spesso inferiore ai 2 anni, ma può manifestarsi anche in età più avanzate della vita ponendosi così non facili problemi di diagnosi differenziale con la colite ulcerosa. La sintomatologia è caratterizzataa da diarrea cronica e recidivante per lo più con muco e tracce di sangue. La colonsigmodoscopia evidenzia lesioni zonali della mucosa, (congestione, micro-emorragie, ulcerazioni) e l'istopatologia della mucosa è caratterizzata da un infiltrato ricco di plasmacellule IgE positive evidenziate dalla reazione perossidasica a livello della mucosa (16, 17, 18). La colite allergica può manifestarsi anche in lattanti alimentati al seno. Essa può presentarsi isolatamente, ma anche associarsi a quadri clinici molto gravi di enteropatia malassorbitiva.

La gastrite da allergia alimentare erosiva o nodulare può estrinsecarsi con vomito ed anemia sideropenica e, nei casi più gravi, persino con ematemesi e melena. L'endoscopia evidenzia: una mucosa intensamente congesta, nodularità dell'antro e/o erosioni multiple e/o una vera ulcera per lo più antrale o prepilorica. L'istopatologia ha come elemento patognomonico una elevata presenza di plasmacellule IgE nell'infiltrato infiammatorio (può essere utile il dosaggio delle IgE nell'omogenato del frammento bioptico) specie sul bordo dell'ulcera; abbonda anche l'infiltrazione eosinofila (27). Il sospetto di allergia alimentare va sospettato in ogni ulcera gastrica in età pediatrica (19, 20, 21).

Vi sono poi altre manifestazioni gastroenterologiche per le quali è stata documentata in taluni casi una correlazione con una allergia o intolleranza alimentare ma per le quali esistono sicuramente patogenesi alternative all'allergia alimentare onde tale orientamento diagnostico va prospettato con grande rigore diagnostico.

Le coliche maggiori del lattante sono una patologia in discreta percentuale di casi riferibile ad una allergia alimentare sia nei lattanti alimentari al seno che in quelli alimentati artificialmente, come è stato documentato con test di provocazione in doppio cieco (22, 23, 24, 25, 26).

La stomatite aftosa recidivante, in circa la metà dei casi, è riferibile alla assunzione di un alimento (glutine, l.v., formaggio, pomodoro, frutta, frutta secca) o di coloranti e conservanti alimentari (1, 28).

I dolori addominali, nell'infanzia dopo il primo anno di vita, possono pure essere correlati ad una allergia/intolleranza alimentare, ma soltanto in una esigua percentuale di casi (1, 7).

Altri sintomi associati alla allergia alimentare

In un'alta percentuale di lattanti e di bambini con sintomi gastrointestinali dovuti ad allergia alimentare si possono osservare sintomi anche a carico di altri organi ed apparati. Inversamente, bambini con sintomi di allergia alimentare prevalentemente a carico di organi od apparati diversi da quello gastrointestinale possono manifestare sintomi anche a carico di quest'ultimo apparato. Fra i sintomi associati, quelli cutanei sono i più frequenti. Taluni come l'orticaria, l'angioedema, la tumefazione delle labbra sono d'insorgenza immediata; altri, come l'esacerbazione di una eczema atopico a causa della ingestione di taluni alimenti,

insorgono più lentamente. Anche la dermatite periorale e perianale è spesso riconducibile ad una allergia alimentare (1, 10).

Una sintomatologia respiratoria compare solo in una piccola percentuale di pazienti con allergia alimentare a prevalente espressività gastrointestinale. Una broncostruzione di tipo asmatico si nota raramente nei bambini della II e III infanzia con allergia alimentare. Una congestione nasale può essere più frequente nei bambini più giovani, ma è difficile da documentare (1). È ancora controverso il fatto che altri sintomi come l'astenia, disturbi del sonno, cefalea ed iperattività, l'enuresi, l'ematuria, possano essere dovuti, in taluni individui, ad una allergia alimentare (1, 10).

Approccio diagnostico nell'allergia/intolleranza alimentare ad espressività gastrointestinale

Anamnesi. Per quanto riguarda l'anamnesi il primo passo deve essere quello di chiarire se i sintomi in questione sono compatibili con una allergia o intolleranza alimentare.

Il secondo punto è di verificare l'esistenza o meno di una atopia familiare ed in particolare di una sintomatologia analoga a quella del paziente.

Il terzo punto da chiarire è se è ipotizzabile una correlazione causale fra la sintomatologia e l'assunzione di un alimento o di un determinato gruppo di alimenti tenendo presente che la diagnosi di allergia alimentare può essere evocata sia di fronte ad una sintomatologia saltuaria che cronica. Nel primo caso infatti essa può essere correlata con la ingestione di alimenti assunti in maniera episodica; nel secondo caso è ipotizzabile una correlazione causale con alimenti abituali. Preliminarmente poi va tenuto presente che la eterogeneità clinica dell'allergia/intolleranza alimentare è incredibilmente varia. Inoltre non bisogna dimenticare che mentre talora la diagnosi di probabilità o di certezza si formula in base ai soli elementi anamnestici, altre volte il tempo di latenza fra esordio sintomatologico ed assunzione d'alimento è protratto e sono necessarie allora metodiche diagnostiche, in vivo e/o in vitro per formulare dei sospetti sull'alimento incriminato. Per questi motivi non è prospettabile un iter diagnostico rigorosamente standard valido per tutti i pazienti e tutte le patologie ma può essere prospettato solo un iter diagnostico generale che pur tuttavia rappresenta il comune denominatore di tutti i singoli protocolli diagnostici approntati per le patologie correlate all'allergia e intolleranza alimentare.

La diagnosi di allergia alimentare non può essere fatta né negata basandosi solo sui test immunologici, ma a tutt'oggi l'unico criterio diagnostico per confermare con certezza una allergia-intolleranza alimentare è rappresentato dalla prova di eliminazione-provocazione che, se positiva, dovrà essere integrata dalla dimostrazione che essa è correlata ad una reazione immunitaria: ciò che autorizza a parlare di allergia e in caso contrario solo di intolleranza alimentare (6).

L'iter diagnostico della prova di eliminazione provocazione è esposto nello schema allegato (fig. 1) a commento del quale meritano di essere formulare alcune precisazioni:

– il challenge test può evidenziare, nel breve periodo, solo la comparsa di una sintomatologia acuta, ma non evidenzia una recidiva in termini di sintomatologia cronica che può richiedere, per manifestarsi, sia quantità maggiori di allergene, sia un periodo prolungato di vari giorni;

– la recidiva clinica può essere preceduta, in caso di sintomatologia cronica a comparsa tardiva, da quadri patologici inerenti parametri biochimici, nutrizionali, istologici, assorbitivi o dalla presenza di sangue nelle feci: quadri che consentono di confermare la positività del test di riesposizione.

La ripetizione del test di provocazione a distanza di tempo, in soggetti positivi, può condurre a risposte sintomatologiche diverse potendosi innescare fenomeni di desensibilizzazione e di risensibilizzazione o potendosi modificare nel tempo i meccanismi immunitari che sottendono la allergia alimentare di quel soggetto (7, 29).

Alcuni tests di laboratorio di per sé aspecifici, e di esecuzione molto semplice, possono assumere significato specifico se si modificano con la dieta di privazione-scatenamento e quindi meritano di essere eseguiti di routine (eosinofili periferici e delle secrezioni nasali, PMN, sangue occulto nelle feci, xilosemia da carico), per il loro potere predittivo una recidiva clinica (32).

Istologia della mucosa digiunale. Nei pazienti con sospetta allergia alimentare di tipo ritardato lo studio della istologia della mucosa digiunale è indicato di fronte ad una diarrea cronica o ad un insufficiente accrescimento.

Gli studi istologici di frammenti bioptici di mucosa digiunale in pazienti con allergia alimentare di tipo ritardato hanno mostrato segni di flogosi e mutamenti significativi nella architettura dei villi (30). Vi è un parallelismo fra gravità e cronicità della situazione clinica da un lato e severità delle lesioni istologiche dall'altro; tuttavia, mentre nei casi cronici e gravi vi sono sempre alterazioni istologiche evidenti, nei casi di

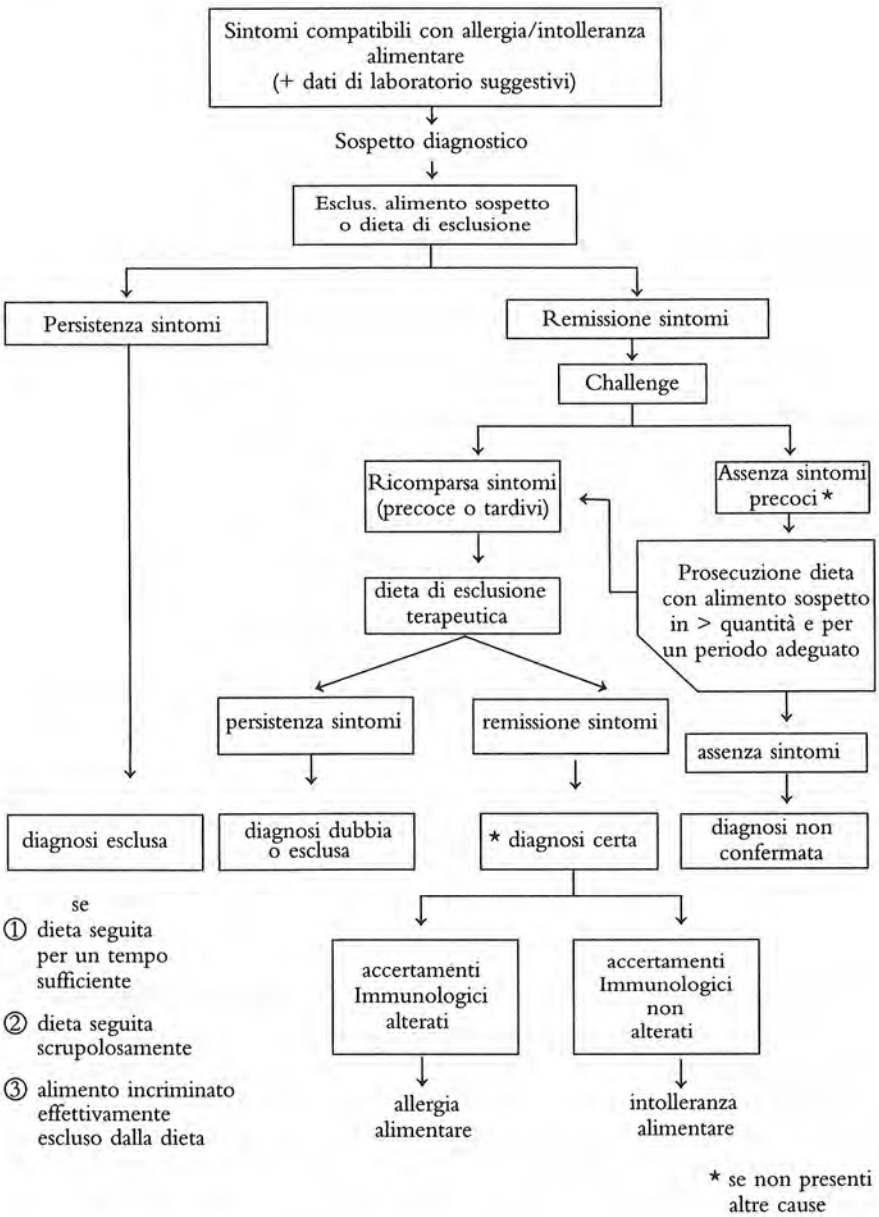
Sintomi compatibili con allergia/intolleranza alimentare
(+ dati di laboratorio suggestivi)
Sospetto diagnostico
Esclus. alimento sospetto o dieta di esclusione
Persistenza sintomi
Remissione sintomi
Challenge
Ricomparsa sintomi (precoce o tardivi)
Assenza sintomi precoci *
Prosecuzione dieta con alimento sospetto in > quantità e per un periodo adeguato
dieta di esclusione terapeutica
persistenza sintomi
remissione sintomi
assenza sintomi
diagnosi esclusa
diagnosi dubbia o esclusa
* diagnosi certa
diagnosi non confermata
se
① dieta seguita per un tempo sufficiente
② dieta seguita scrupolosamente
③ alimento incriminato effettivamente escluso dalla dieta
accertamenti Immunologici alterati
accertamenti Immunologici non alterati
allergia alimentare
intolleranza alimentare
* se non presenti altre cause

Fig. 1

recente e media gravità l'aspetto morfologico della mucosa digiunale può essere anche subnormale (30), limitandosi ad edema stromale, infiltrazione prevalentemente eosinofila e ad anomalia del glicocalice che di norma ricopre omogeneamente i microvilli (31).

Nei casi di grave alterazione mucosale non sempre è possibile, con i metodi routinari, distinguere fra una celiachia e una grave enteropatia allergica. Nuove metodiche istochimiche sembrano tuttavia essere utili nella diagnosi differenziale fra enteropatia allergica, celiachia ed altre cause di atrofia mucosale. È per lo più preferibile il prelievo con capsula per via perorale che il prelievo endoscopico (1).

L'endoscopia rettocolica con prelievi bioptici, in soggetti sospetti di una allergia alimentare, è indicata per confermare o escludere una proctocolite allergica, specialmente nei bambini di età inferiore ai 2 anni, di fronte ad una diarrea con sangue nelle feci e/o con anemia sideropenica. Istologicamente è possibile identificare una colite allergica specie per la ricchezza dell'infiltrato eosinofilo e la presenza di molti immunociti ricchi di IgE perossidasi positive (17).

L'endoscopia alta appare una metodica di indagine molto promettente per la diagnosi e lo studio di quadri quali la gastrite da allergia alimentare: una entità clinica della quale esistono alcune importanti segnalazioni (1), tuttavia meritevoli di ulteriori studi e approfondimenti.

I tests di stimolazione linfocitaria mostrano che i linfociti di pazienti con allergia alimentare sono più spesso stimolati da antigeni alimentari che i linfociti dei soggetti di controllo, ma la sensibilità e la specificità dei tests risultano modeste (14, 15).

La inibizione di migrazione linfocitaria è stata indicata come un buon test diagnostico nella IPLV (14), ma è apparso piuttosto aspecifico in altri studi (15). Si tratta comunque di un test complesso la cui affidabilità è fortemente condizionata dalla capacità e dalla esperienza dell'operatore onde non sembra proponibile per la routine diagnostica.

TEST DI PROVOCAZIONE

① *Quando eseguirlo a breve termine e quando rinviarlo*

Questo test, che rimane a tutt'oggi il metodo più sicuro per confermare la diagnosi, in taluni casi deve essere rinviato per 9-12 mesi od oltre:

a) una prima eventualità è rappresentata da una reazione acuta e grave quale un angioedema od uno shock con prick/RAST positivo;

b) una seconda eventualità è rappresentata da situazioni cliniche impegnative (quali diarrea grave e/o protratta con malassorbimento, dermatite atopica severa...) nelle quali è più importante rinviare il test di scatenamento dopo una guarigione stabile per la possibilità di indurre, con la provocazione, una situazione di difficile trattamento e pericolosa non solo per motivi clinici, ma anche per la possibilità che un danneggiamento della mucosa intestinale favorisca una sensibilizzazione anche verso alimenti precedentemente tollerati.

La sindrome caratterizzata da diarrea cronica, ritardo dell'accrescimento, ed enteropatia allergica da sensibilizzazione alimentare, è una entità così ben codificata che la diagnosi routinaria può essere basata sul quadro clinico, il reperto della biopsia intestinale e la risposta favorevole alla eliminazione dell'allergene dalla dieta. Il rischio di anafilassi in questi lattanti è elevato e induce a non eseguire routinariamente un test di provocazione a breve termine.

Negli altri casi il test va eseguito dopo aver ottenuto una remissione stabile, da almeno 2-4 settimane, della sintomatologia mediante opportuna dieta di eliminazione.

Le diete di eliminazione sono diete diagnostico-terapeutiche tese ad ottenere la remissione dei sintomi e la normalizzazione di taluni parametri biologici mediante l'abolizione degli allergeni alimentari in questione. Quelle più frequentemente usate sono di 2 tipi:

a) la prima è una dieta di esclusione in cui, oltre ai coloranti ai conservanti e agli alimenti istaminoliberatori, ricchi di istamina o di tiramina, vengono eliminati anche gli alimenti più frequentemente incriminati nell'allergia alimentare del bambino e cioè il latte vaccino, le fragole, i fichi, l'uovo, il pomodoro, gli agrumi, la frutta secca, il cioccolato, il pesce, oltre che altri eventuali alimenti, sulla base della indicazione dei tests cutanei e/o del RAST;

b) la seconda è una *dieta oligoallergica* composta solo da pochissimi alimenti scelti fra i meno allergizzanti in assoluto. Anche se la dieta è qualitativamente limitata, come in questo ultimo caso, essa dovrà essere approntata in modo da soddisfare o quasi i LARN in rapporto alla età del bambino, integrando la carenza di calcio, di vitamine, e di oligoelementi.

Qualora ci si trovi di fronte ad un lattante alimentato al seno, sarà la madre ad essere sottoposta a una dieta di esclusione eliminando il latte, i

latticini, la carne di manzo, uovo, pesce, pomodoro, agrumi, cioccolato, fragole, frutta secca, oltre agli additivi alimentari. Dopo 15, meglio 20 giorni di insuccesso, potrà essere proseguita la stessa dieta per altri 10 giorni, facendo assumere alla madre DSCG. Qualora il lattante non sia alimentato al seno, ma con latte vaccino, questo potrà essere sostituito in prima istanza, con idrolisati proteici, più vantaggiosamente che con latte di soia od alimenti contenenti aminoacidi in sostituzione delle proteine. La frequenza della sensibilizzazione alla soia viene valutata infatti intorno al 20% in bambini con allergia alle PLV ad espressività gastrointestinale (1). Dopo 15-20 giorni di insuccesso degli idrolisati proteici, potrà anche essere tentata una pappa ipoallergica.

In caso di miglioramento si procederà ad un test di provocazione proseguendo il DSCG, se era stato necessario utilizzarlo.

Se il bambino ha superato l'età del lattante, la dieta oligoallergica dovrà limitarsi a riso, riso soffiato, the deteinato zuccherato (senza limone), agnello, biete, lattuga, patate, carote olio extra vergine di oliva e sale, e dovrà essere ripartita in 4 pasti. Per il resto l'iter diagnostico-terapeutico resta quello esposto per il lattante.

② *Il test di provocazione può essere espletato in aperto o in condizioni di singola o doppia cecità*

Nella grande maggioranza delle allergie/intolleranze alimentari con espressività prevalentemente gastrointestinale il test di provocazione più appropriato è quello singolo in aperto sia per la necessità di dosi di allergene elevate nelle reazioni non IgE mediate, sia per la obiettivabilità delle reazioni cliniche, sia per la necessità di proseguire talora a lungo la somministrazione di ampie quantità di allergene per evidenziare reazioni tardive. L'utilizzo del challenge in doppio cieco è stata particolarmente raccomandata da taluni Autori (7), e può essere utile in casi particolari quali le coliche del lattante (25), la sindrome dell'intestino irritabile e in certi dolori addominali ricorrenti (32).

③ *Materiale da utilizzare*

Per quanto concerne il materiale da utilizzare nel test di scatenamento, l'alimento non sottoposto a trattamenti particolari risulta al momento attuale il più indicato, dato che le proteine purificate sono per

ora di utilizzo sperimentale e che gli estratti standardizzati di alimento sono per il momento prodotti in piccola quantità per gli skin tests e per le capsule da utilizzare in doppio cieco.

④ *Sede ove eseguire il Challenge*

Il test va eseguito in ambito di ricovero o day hospital con supervisione medica sia per ragioni di sicurezza sia per l'eccessivo numero di risultati falsamente positivi domiciliari (1) dato che i familiari, come dimostrato in vari studi, sovrastimano l'insorgenza dell'allergia alimentare (1). Anche nel caso di tests che proseguono a domicilio nell'intento di evidenziare la eventuale insorgenza di una sintomatologia cronica, la valutazione finale deve essere eseguita con grande rigore dal personale medico che, ove possibile, dovrà rendersi conto direttamente delle modifiche cliniche (ad es. modifiche dei caratteri delle feci o dell'aspetto della cute ecc...) intervenute (32).

⑤ *Modalità di esecuzione*

– il bambino deve avere eliminato l'allergene alla dieta da almeno 2 settimane (32);

– dopo un digiuno di almeno 6 ore viene somministrato un pasto contenente l'allergene nella quantità che il bambino assume normalmente. Se il paziente però è prick o RAST positivo, la quantità di allergene inizialmente somministrata, sotto stretta sorveglianza medica sarà pari a pochi grammi di alimento (es. 1-10 ml di latte) da ripetere dopo una ora se il bambino rimane asintomatico. Se, dopo un'altra ora, il paziente rimane in completa assenza di sintomi, verrà somministrata per intero o quasi la quantità di alimento che il bambino assumerebbe in un pasto (es. 100-150 ml di latte) (32);

– prima del pasto di scatenamento viene eseguita una valutazione clinica ad una serie di esami semplici di laboratorio ripetuti a tempi diversi (32):

a) xilosemia di carico al tempo 0 e 24 ore;
b) eosinofili periferici ai tempi 0, 6, 24 ore;
c) PMN ai tempi 0, 6, 24 ore;
d) eosinofili nelle secrezioni nasali ai tempi 0, 6, 24 ore;

e) sangue occulto fecale e coproleucociti su un campione raccolto prima del pasto di prova e su due campioni raccolti successivamente.

Dopo il test di provocazione, il bambino dovrà restare a dieta priva dell'allergene per le successive 72 ore.

⑥ *Si considera positivo ogni test che provocherà la comparsa di sintomatologia clinica*

Va ricordato che questa può tardare anche 48 ore od oltre specie per sintomatologia, come l'eczema e la diarrea e che un bambino allergico potrà presentare sintomatologia clinica diversa da quella precedentemente presentata (32).

Nessuno degli esami di laboratorio suggeriti correla con la sintomatologia clinica nel 100% dei casi. Va però detto che ognuno si modificherà significativamente nel 20-50% dei casi a prescindere da tipo di sintomatologia e che, utilizzati nel loro insieme, questi semplici esami di laboratorio raggiungono una sensibilità quasi assoluta (32). È possibile che i tests di laboratorio si modifichino senza che compaiano manifestazioni cliniche. In questi casi sembra ragionevole considerare «temporaneamente» il test di scatenamento negativo e ridare con gradualità l'alimento sospetto nella dieta sotto stretto controllo medico.

Nella esperienza di taluni Autori peraltro una caduta della xilosemia da carico dopo il challenge è predittiva di ricaduta clinica (precoce o tardiva) nel 100% dei casi e lo stesso dicasi se almeno due tests sono risultati alterati (32).

Si considerano significative in senso patologico le seguenti modificazioni dopo challenge (32):

– una caduta della xilosemia da carico del 50% dopo 24 ore dal challenge;

– un aumento degli eosinofili periferici alla 6ª e/o 24ª ora del 100% o comunque oltre i 400/mm³;

– un aumento del numero assoluto dei PMN tra la 6ª e la 9ª ora di almeno 4000/mm³;

– la comparsa di eosinofili nelle secrezioni nasali in quantità maggiore del 5% alla 6ª o 24ª ora;

– la comparsa di coproleucociti e/o di sangue occulto nelle feci in uno dei campioni emessi dopo il test di scatenamento.

⑦ *Come comportarsi qualora la sintomatologia clinica precoce non si sia manifestata*

Qualora la ricaduta clinica precoce non si sia manifestata, va proseguita anche a domicilio la somministrazione quotidiana dell'alimento sospetto nelle quantità abitualmente assunte giornalmente e va attuata una attenta sorveglianza clinica anche per qualche settimana nell'intento di identificare eventuali sintomi testimonianti una recidiva tardiva.

A questo proposito va tenuto presente:

a) che la sintomatologia acuta da allergia alimentare recidiva più frequentemente in forma acuta, ma può recidivare anche con una sintomatologia più tardiva di tipo cronico;

b) che la sintomatologia cronica da allergia/intolleranza alimentare recidiva più frequentemente in forma cronica, ma più raramente può farlo anche in forma acuta;

c) che con la reintroduzione nella dieta dell'alimento incriminato possono comparire sintomi anche diversi da quelli evidenziatisi nel bambino al momento della sintomatologia iniziale.

⑧ *Scelta dell'epoca in cui effettuare il challenge*

Se è vero che per i motivi già menzionati, può essere inopportuno eseguire un test di scatenamento a breve termine dalla remissione della sintomatologia, è vero anche che la scelta del momento nel quale si effettua la reintroduzione dell'alimento può essere di fatto cruciale per la diagnosi potendo condizionare le possibilità o meno di formularla. Tutto il problema consiste infatti nel sapere se l'assenza di reazioni al momento del challenge sta a significare che la malattia, sospettata in ragione della guarigione concomitante al regime di esclusione, è già completamente guarita od al contrario se era dovuta ad un'altra causa senza che l'alimento potenzialmente incriminato inizialmente abbia giocato un ruolo né scatenante, né aggravante.

Al momento attuale non è prospettabile una soluzione al problema diagnostico per tutti i casi, onde per quei pazienti con una sintomatologia suggestiva di una allergia/intolleranza alimentare, nei quali, specie se la provocazione è tardiva, non si evidenzia alcun tipo di recidiva, né clinica, né istologica, né metabolica, né relativa ad una alterazione dei parametri nutrizionali, la diagnosi non può essere confermata, ma non può neppure essere a posteriori esclusa: data la transitorietà di molte al-

lergie alimentari in taluni casi la forma morbosa potrebbe essersi già risolta al momento della reintroduzione dell'alimento nella dieta.

Nel caso in cui il test di provocazione risulti positivo, un ulteriore tentativo potrà essere effettuato orientativamente ogni 3-18 mesi in funzione del tipo di sintomatologia riscontrata, nel senso che tanto più è importante la sintomatologia manifestatasi, tanto più è opportuno allontanare dal precedente il successivo test di provocazione (32).

⑨ *La successione degli alimenti da testare*

Nel caso di una presunta allergia o intolleranza polialimentare, dopo avere ottenuto la remissione dei sintomi con una dieta di eliminazione, i criteri che possono guidare la scelta della successione degli alimenti o dei gruppi di alimenti da testare sono eminentemente rappresentati:

– da un eventuale orientamento anamnestico che induca ad incriminare un alimento od un gruppo di alimenti in particolare;

– dalla positività dei tests immunologici (Prick, RAST, Immunoglobuline specifiche, AGA...) per un determinato alimento:

– dalla nozione che determinati alimenti, specie in certe fasce di età, presentano a priori maggior rischio di poter entrare in gioco in una allergia/intolleranza alimentare;

– dalla compliance del paziente per una dieta se pure transitoriamente priva di un alimento o di un determinato gruppo di alimenti.

Bibliografia

1. Ventura A., Narchi G., Not T. *et al, Aspetti gastroenterologici dell'allergia alimentare*, in: Genova R., Cavagni G., Masi M. (eds.), *Allergologia pediatrica*, Roma, Il Pensiero Scientifico Editore, 1989, p. 17.
2. Ament M.E., Rubin C.E., *Soy protein: another cause of the flat intestinal lesion*, «Gastroenterology, 62, 227, 1976.
3. Ventura A., Pineschi A., Tasso M., *Cow's milk intollerance and abdominal surgery: a puzzling connection* «Helv. Paediatr. Acta», 41: 487, 1987.
4. Stinzing G., Johansen K., Magnusson K.E., *et.al., Intestinal permeability in small children during and after rotavirus diarrhea assessed with different size polyethyenglycols (PEG 400 and PEG 1000)*, «Acta Paediatr. Scand.», 75: 1005, 1986
5. Forget P. Arends J.W., *Cow's milk protein in allergy and gastro-oesophageal reflux*, «Eur. J. Pediatr.», 144: 298, 1985.

6. Coombs R.R.A., Gell P.G.H., *Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease*, in: Coombs R.R.A., Gell P.G.H. (eds.), *Clinical Aspects of Immunology* 2nd ed. Philadelphia, Davis FA, 1968, p. 575.
7. Lessof M.H., *Food allergy and intolerance*, «Current Opinion in Immunology», 1: 667, 1989.
8. Strober W. Brown W.R., *The mucosal immune system*, in *Immunological Diseases*, M. Samter (ed.) 4th, Philadelphia, W.B. Saunders, 1987, pp. 79, 139.
9. Mowat M.I.A., *The regulation of immune responses to dietary protein antigens*, «Immunol. Today», 8: 93, 1987.
10. Walker-Smith J.A., Ford R.P., Phillips A.D., *The spectrum of gastrointestinal allergies to food*, «Ann. Allergy», 53: 629, 1984.
11. Walker-Smith J.A., *Cow's milk protein intolerance*, «Arch. Dis. Child.», 50: 347, 1975.
12. David T.J., *Anaphylactic shock during elimination diets for severe atopic eczema*, «Arch. Dis. Child.», 59: 983, 1984.
13. Auricchio S., Cucchiara S. D'Antornio A.M., *et. al., Gastroeintestinal-allergy or intolerance to multiple foods in severe chronic diarrhea in early infancy*, in Lebenthal E. (ed.), *(Nestlè, Vevey). Chronic diarrea in children*, New York, Raven Press, 1984, p. 425.
14. Hill D.J. Davidson G.P., Cameron D.J.S., *et. al., The spectrum of cow's milk allergy in childhood: clinical, gastroenterological and immunological studies*, «Acta Paediatr. Scand.», 68: 847, 1979.
15. Cucchiara S., De Ritis G., Follo D., *et al., Cow's milk protein intolerance (CMPI): evaluation of clinical, histological, endoscopic and laboratory criteria for postchallenge diagnosis*, «Ital. J. Gastroenterol.», 15: 231, 1983.
16. Powell G.K., *Milk and soy induced enterocolitis of infancy*, «J. Pediatr.», 93: 553, 1978.
17. Jenskins H.R., Pincott J.R., Soothill J.F., *et. al., Food allergy: the major cause of infantile colitis*, «Arch. Dis. Child.», 59: 326, 1984.
18. Milla P.J., *Food allergic colitis in infants*, in: Donning J., (ed.) *Food intolerance*, London, Balliere-Tindall, 1987, p. 101.
19. Coello-Ramirez P., Larrosa-Aro, *Gastrointestinal occult hemorrhgie and gastroduodenitis in cow's milk protein intolerance*, «J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.», 3: 215, 1984.
20. El Mouzan M.I., Al Quorain A.A., Anim J.T., *Cow's-milk-induced erosive gastritis in an infant*, «J. Pediatr. Gastroenterol. Nutri», 10: 111, 1990.
21. Kokkonen J., Sinila S., *Cow's milk intolerance with melen*, «Eur. J. Pediat.», 135: 189, 1980.
22. Thomas D.W., McGilligan K., Eisenberg L.D., *et. al., Infantile colic and type of milk feeding*, «Am. J. Dis. Child.», 141: 451, 1987.
23. Ventura A., Perini R., Strinati R., *et. al., Coliche importanti del lattante ed ipersensibilità alle proteine del latte vaccino*, «Riv. Ital. Pediatr.», 13: 255, 1987.
24. Hewson P., Oberklaid F., Menahem S., *et. al., Infant colic, distress, and crying*, «Clin. Pediatr.», 26: 60, 1987.
25. Lothel L., Lindberg T., Jakobsson I., *Cow's milk formula as cause of infantile colic: a double-blind study*, «Pediatrics», 70: 7, 1982.
26. Jakobsson I., Lindberg T., *Cow's milk proteins cause infantile colic in breast-fed infants: a double-blind crossover study*, «Pediatrics», 71: 268, 1983.

27. KLEIN N.C., HARGROVE R.L., SLEISENGER M.M., *Eosinophilic gastroenteritis*, «Medicine», 49: 299, 1970.

28. HINDLE M.O., FRANKLIN C.D., *Food allergy or intolerance in severe recurrent aphthous ulceration of the mouth*, «Br. Med. J.», 292: 1237, 1986.

29. IYNGKARAN N., ROBINSON M.J., PRATHAP K., *et. al., Cow's milk protein-sensitive enteropathy. Combined clinical and histological criteria for diagnosis*, «Arch. Dis. Child», 53: 20, 1978.

30. KUITUNEN P., VISAKORPI J.K., SAVILAHTI E., *et. al., Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance: clinical findings and course in thelight of 54 cases*, «Arch. Dis. Child.», 50: 351, 1975.

31. BEREZIN S., SCHWARZ S.M. GLASSMAN M., *Gastrointestinal milk intolerance of infancy*, «AJDC», 143: 361, 1989.

32. Working Group on Cow's Milk Protein Allergy-Italian Working Group for Pediatric Gastroenterology of the Italian Society of Pediatrics, *Cow's milk allergy in the first year of life. An Italian collaborative study*, »Acta Paediatr. Scand.», supplement 348: 2, 1988.

Ciro Gallo - Giuseppe Vighi - Claudio Ortolani

LE REAZIONI AVVERSE AGLI ALIMENTI

Nel 1984 l'American Academy of Allergy and Clinical Immunology Committee ed il National Institute of Allergy and Infectious Diseases a proposito delle reazioni avverse a alimenti hanno messo a punto una nuova serie di definizioni riguardanti l'allergia a cibo e le reazioni di intolleranza per stabilire un linguaggio comune ed evitare confusione nella classificazioni di tali reazioni (1).

Dieci anni più tardi, nel 1994, il sottocomitato dell'European Academy of Allergy and Clinical Immunology che si occupa delle reazioni avverse agli alimenti ha preparato un Position Paper attualmente in corso di stampa (2). Tale documento rappresenta una evoluzione da quello americano e suggerisce una nuova classificazione basata sui meccanismi responsabili delle reazioni a cibi (fig. 1).

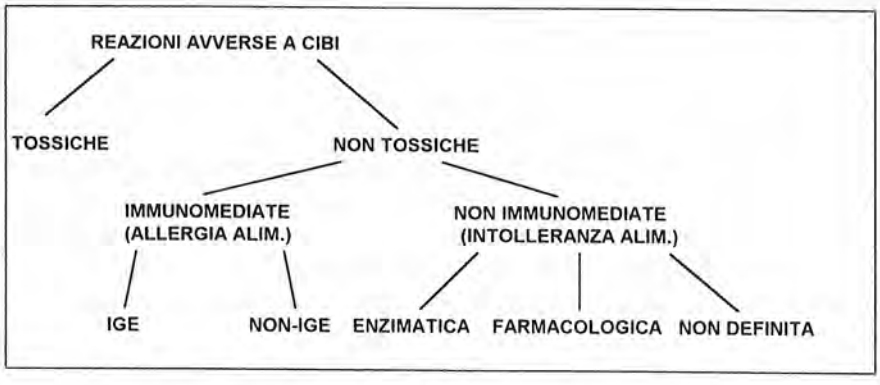

Fig. 1

Prima di tutto le reazioni sono divise in tossiche e non tossiche. Le reazioni tossiche, non su una base di suscettibilità individuale, dipendono da una generale tossicità di sostanze che contaminano i cibi o che sono naturalmente presenti in essi, ad esempio veleno in funghi non commestibili.

Gli allergologi dovrebbero essere consapevoli di tali reazioni tossiche, vista la loro prevalenza per una corretta diagnosi differenziale. Le reazioni non tossiche ad alimenti dipendono da una suscettibilità individuale a certi cibi e sono divise in immunologicamente mediate e non immunologicamente mediate. Il termine allergia alimentare è comunemente riferito alle reazioni immunomediate; quello di intolleranza alimentare alle reazioni non immunologicamente mediate. L'allergia alimentare è ulteriormente suddivisa in reazioni IgE-mediate e non-IgE-mediate. Le reazioni IgE-mediate colpiscono pazienti atopici che presentano anticorpi IgE, testati in vivo ed in vitro, specifici per un determinato cibo o cibi, e che si correlano specificamente con i sintomi e/o con i test di provocazione (3, 4, 5).

L'allergia alimentare non-IgE-mediata include reazioni immuni da immunoglobuline (specifiche per determinati alimenti, diverse dalle IgE), da immunocomplessi e da immunità cellulo-mediata. Anche in questo caso per validare la diagnosi è necessario provare l'esistenza di un meccanismo immunologico verso i cibi sospettati, per mezzo di test in vivo ed in vitro, e è inoltre necessario dimostrare una correlazione tra ingestione di cibi ed insorgenza di sintomi attraverso test di provocazione.

Si parla di reazioni avverse ad alimenti non immunologicamente mediate o intolleranza alimentare quando la storia clinica e/o i test di provocazione documentano indiscutibilmente un ruolo causale di un determinato alimento ma non è documentabile una reazione immunologica nei confronti del cibo stesso. Tali reazioni sono causate principalmente da difetti enzimatici e da azioni farmacologiche dovute a farmaci o altre molecole farmacologicamente attive naturalmente contenute negli alimenti o aggiunte ad essi durante la loro preparazione. Per tale motivo esse vengono suddivise in reazioni enzimatiche e farmacologiche.

Se il meccanismo d'azione delle reazioni avverse ad alimenti non immunologicamente mediate è ignoto esse vengono incluse nel gruppo delle reazioni indefinite.

CARATTERISTICHE DELLE DIVERSE REAZIONI AVVERSE AD ALIMENTI

Reazioni tossiche

Un rilevante numero di sostanze tossiche possono essere presenti negli alimenti (tab. 1). Tuttavia le reazioni tossiche hanno una bassa prevalenza perché la quantità di tali sostanze è generalmente così esigua che raramente può causare sintomi e la varietà abituale della dieta rende improbabile una assunzione significativa di tali tossine. Le reazioni da tossicità alimentare provocano prevalentemente disturbi a carico del sistema nervoso centrale, del fegato e del sistema emopoietico (6). Le tossine, indotte dalla processazione dei cibi, i contaminanti, e gli additivi sono al giorno d'oggi la maggior sorgente di tossicità alimentare. Le moderne tecnologie alimentari permettono di produrre, preservare e distribuire grandi quantità di cibi, ma ci sono frequenti rischi di alterazione della catena di produzione e distribuzione che possono esporre ad

Tab. 1 - *Esempi di tossine naturalmente presenti in cibi vegetali e animali*

Tossina	*Cibo*	*Sintomi*
Ac. Cianidrico	Futti delle *Prunoidee*	Neuropatia, confusione mentale
Glucosinoliti	Verza	Gozzo
Atropina	*D. stramonium*	Allucinazioni
Amine pressorie	Banana	Cefalea, ipertensione
Solanina	Patata (radice), pomodoro acerbo	Cefalea, depressione SNC, sint. gastrointestinali
Aflatossine	Contaminanti di cereali, noci, arachidi, carni e latte ipoallergenico	Sindrome di Reye, sint. gastrointestinali e epatici
Tossine della colza	Olio di colza	Sint. gastrointestinali, SNC e muscolari
Istidina e sgombrotossina	Pesce avariato	Avvelenamento da sgombroide
Tossine paralitiche di mitili	Mitili	SNC (paralisi), sint. cardiovascolari, gastrointestinali, respiratori

un alto rischio di tossicità alimentare contemporaneamente un elevato numero di individui. Il rilevante numero di casi di sindrome sgombroide riportato negli ultimi anni è un esempio di tale possibilità (7, 8).

Reazioni non tossiche

Reazioni allergiche di tipo I o IgE-mediate (9). Il ruolo di queste reazioni è quello più studiato e con strumenti diagnostici più adeguati alla dimostrazione del meccanismo eziopatogenetico responsabile. La presenza di anticorpi IgE specifici diretti verso il cibo responsabile della sintomatologia conferma l'esistenza di questo tipo di meccanismo.

I sintomi classici della allergia alimentare sono:

– anafilassi, in qualche caso associata allo sforzo;

– manifestazioni cutanee: orticaria, angioedema, dermatite atopica, dermatite da contatto;

– sintomi respiratori: rinite, edema laringeo, asma;

– sintomi gastroenterici: sindrome orale allergica, colica infantile, nausea, vomito, diarrea, dolore addominale;

– sintomi neurologici; non esistono comunque evidenze convincenti di una relazione tra cibo e condizioni quali iperattività, depressione, emicrania.

I cibi più frequentemente in causa nelle reazioni allergiche IgE mediate sono nei bambini uova, latte, arachidi, noci, pesce e soia (10, 11), mentre negli adulti sono noci arachidi, pesci e crostacei (12). La prevalenza di determinati alimenti nelle reazioni allergiche può dipendere dall'habitus alimentare o da altre peculiarità di una data popolazione. Un esempio è l'allergia alla soia, più comune in Giappone, e l'allergia al pesce più frequente nei paesi scandinavi. Altro esempio si trova nella popolazione dei pazienti pollinosici che più frequentemente presentano una sindrome orale allergica con alcuni tipi di frutta e verdura fresca (13, 14). Questi pazienti presentano una intensa sensibilità mucosa orale a tali cibi tale che sintomi locali si sviluppano nella maggior parte dei casi entro 15 minuti dal contatto con l'alimento stesso. La SOA è IgE mediata. I sintomi generalmente sono limitati alla cavità orale e al faringe; tuttavia possono presentarsi manifestazioni molto più severe sia locali quali edema della glottide, che a distanza quali orticaria angioedema, congiuntivite, asma, sintomi gastroenterici, fino a reazioni generalizzate quali lo shock anafilattico. Gli alimenti principale causa di questa sindrome sono mela, pesca, ciliegia, noce, sedano, carota, pomodoro e finocchio.

Allergia alimentare non IgE-mediata. In questo tipo di reazione sono direttamente coinvolte immunoglobuline specifiche per allergeni alimentari, non di classe IgE, immunocomplessi comprendenti antigeni alimentari o una specifica immunità cellulo-mediata verso determinati alimenti (15). IgG4 specifiche per alimenti sono un frequente riscontro in pazienti con reazioni avverse ad alimenti (16); essi sono però presenti anche in soggetti normali e non esiste alcuna evidenza di un loro ruolo patogenetico. Potrebbero rappresentare solo il risultato di una prolungata esposizione ad antigeni ubiquitari. Immunocomplessi circolanti con antigeni alimentari legati a IgG o IgE specifiche si possono documentare in pazienti allergici alimentari sofferenti di asma o eczema (17). Raramente è stato però dimostrato il loro ruolo patofisiologico per cui al momento non esistono dati che forniscano una definita evidenza di un ruolo causale degli immunocomplessi.

Numerose sono le evidenze indirette che la celiachia può essere provocata da una reazione immune cellulo-mediata verso la gliadina, una prolamina contenuta nel glutine (18, 19). Un rilevante numero di dati suggerisce l'implicazione di linfociti T nella patogenesi della malattia (20, 21). Tuttavia anche per la malattia celiaca sono necessarie prove esaustive che questi fenomeni immunologici siano causa diretta della malattia e non epifenomeni della stessa. Non è altresì chiaro se gli anticorpi antigliadina (IgA e IgG) giochino un qualsiasi ruolo nella immunopatogenesi della malattia (22, 23). Quadri celiaci e alterazioni istologiche della mucosa digiunale mimanti la celiachia sono presenti in alcuni bambini con sindromi da malassorbimento che comprendono l'ipersensibilità al latte vaccino, la sindrome enterocolitica indotta da alimenti, e la colite da alimenti (24, 25, 26, 27, 28, 29). In queste sindromi sono spesso elevati titoli di anticorpi IgA e IgG contro latte e, meno frequentemente, contro uova e soia. Le alterazioni istologiche associate al riscontro di questi anticorpi suggeriscono sia una immunopatogenesi di tipo III (immunocomplessi) che di tipo IV cellulo-mediata.

Reazioni alimentari non immunologicamente mediate. L'intolleranza alimentare può essere spesso conseguenza di un deficit enzimatico, congenito od acquisito. Le più comuni intolleranze da difetto enzimatico sono riportate nella tab. 2. Alcune di queste, come la fenilchetonuria non hanno niente a che fare con l'intolleranza alimentare ma sono state riportate per completezza, anche se si correggono con l'eliminazione del cibo.

Tab. 2 - *Principali intolleranze da deficit enzimatico*

Condizioni	*Enzimi deficitari*
Deficit di disaccaridasi	lattasi, sucrasi
Galattosemia	galattosio 1 fosfato uridil transferasi galattochinasi
Fenilchetonuria	fenilalanina idrossilasi
Intolleranza a alcool	aldeide deidrogenasi
Favismo	G6PD

L'intolleranza al lattosio è dovuta a un deficit di lattasi, una disaccaridasi che scinde il lattosio in glucosio e galattosio. Essa è estremamente comune nelle popolazioni mediterranee e si manifesta con sintomi gastrointestinali. Altri deficit sono quelli di galattasi nella galattosemia, fenilalaninaidrossilasi nella fenilchetonuria, aldeide deidrogenasi nella intolleranza all'alcool e di glucosio-6-fosfatodeidrogenasi nel favismo. Ad eccezione del deficit di lattasi queste sono condizioni rare in quanto rappresentano rari errori metabolici congeniti. Comunque è opinione di molti autori che numerose intolleranze alimentari di origine indefinita possano dipendere da difetti enzimatici. Ad esempio è stato ipotizzato che pazienti con intolleranza ad alimenti contenenti istamina abbiano un deficit di diaminossidasi (30), ma non esiste una chiara evidenza di una sindrome clinica dovuta a tale difetto.

L'intolleranza a cibo su base farmacologica è dovuta principalmente a:

– amine vasoattive: monoamine quali tiramina, feniletilendiamina e istamina;

– reazioni farmacologiche indirette ad esempio da alimenti rilascianti istamina;

– additivi alimentari.

L'intolleranza alimentare su base farmacologica può dipendere quindi da un effetto diretto di amine vasoattive contenute naturalmente negli alimenti (31). Ingestione di grandi quantità di uno o più alimenti contenenti tali amine sarà seguita da sintomi tossici (32, 33, 34, 35, 36). Tuttavia qualche individuo può presentare sintomi anche con esigue quantità di queste molecole. In particolare la soglia di suscettibilità all'istamina può essere bassa in qualche paziente.

Le quantità maggiori di istamina e tiramina sono riscontrabili in alimenti fermentati quali formaggi, bevande alcooliche, pesce in scatola, crauti, carne di maiale essiccata, salsicce. Alcuni studi indicano che nell'emicrania e nell'orticaria cronica la tiramina può giocare un ruolo, in particolare in pazienti in terapia con inibitori delle monoaminoossidasi. Infine alcuni alimenti sono ritenuti favorire il rilascio di istamina; essi sono: albume, crostacei, fragole, pomodoro, cioccolato, agrumi, pesce, carne suina (37). Manca comunque una dimostrazione di tale proprietà. Gli studi sul rilascio di istamina non sono controllati, risalgono ad epoche non recenti e sono stati principalmente condotti su animali di laboratorio, per cui sono necessari studi più appropriati per accettare questa ipotesi.

Intolleranza agli additivi

L'intolleranza agli additivi non sembra dipendere da un meccanismo immunologicamente mediato anche se qualche segnalazione di allergia agli additivi di tipo IgE è stata documentata (38). Esistono in letteratura alcune evidenze che l'intolleranza agli additivi possa dipendere da una inibizione enzimatica. Altri studi dimostrano un rilascio di mediatori non specifico in vivo indotto da scatenamento con alcuni particolari additivi quali salicilati e solfiti (39, 40, 41). Tuttavia il meccanismo dell'intolleranza ad additivi rimane largamente ignoto. Per tale motivo queste reazioni avverse ad alimenti vengono inserite nel gruppo delle intolleranze di origine indefinita.

L'European Academy of Allergy and Clinical Immunology indica il percorso per definire una corretta diagnosi (2). Il protocollo diagnostico dell'allergia alimentare è basato su procedure fondamentali che sono:

1. test in vivo e/o in vitro per le IgE specifiche con antigene appropriato, vale a dire cutireazioni con alimenti (freschi o estratti commerciali) e RAST o metodi di laboratorio equivalenti;
2. in caso di positività completa esclusione per 3 settimane dell'antigene individuato;
3. scatenamento in singolo cieco se si assiste a scomparsa dei sintomi;
4. scatenamento in doppio cieco controllato con placebo quando sia stato positivo il singolo cieco.

Management della allergia alimentare

Una volta definita una reazione avversa agli alimenti acquista una rilevante importanza la dieta. È necessario ed indispensabile evitare cibi e additivi responsabili dopo una loro corretta identificazione. Fondamentale è la conoscenza delle potenziali fonti occulte dei cibi e della cross reattività esistente tra alcuni cibi ed alcuni inalanti, così come tra diversi cibi. L'eliminazione dei cibi responsabili dovrebbe condurre alla remissione delle manifestazioni cliniche. Se non si assiste ad un chiaro miglioramento entro 10 giorni di dieta e/o una totale remissione entro un mese la diagnosi andrebbe riconsiderata.

Un paziente con allergia alimentare dovrebbe ricevere un training e un supporto psicologico date le limitazioni sociali a cui inevitabilmente si dovrà sottoporre. Gli si dovrà insegnare che cibi ed additivi possono essere presenti in forma occulta nelle preparazioni alimentari. Per evitare questo inconveniente le industrie dovrebbero aver l'obbligo di elencare tutti i componenti presenti nei cibi confezionati. Purtroppo questa non è l'attuale politica della Comunità Europea. Si devono istruire i pazienti e i familiari a leggere i componenti nelle etichette, non comprando alimenti con etichette non chiare e insegnando loro quali cibi sono antigenicamente cross-reagenti.

Farmaci salvavita

I pazienti con storia di reazione severa devono essere provvisti di adrenalina e antistaminici. L'uso del disodiocromoglicato è controverso oltre che costoso e va riservato a casi ben selezionati di multiple allergie confermate con gli scatenamenti, nel caso in cui escludere gli alimenti sia difficile o impossibile (42).

Immunoterapia specifica

Non vi sono evidenze sperimentali sull'utilità della immuno-terapia specifica (ITS) iposensibilizzante in allergia alimentare, dove può essere per altro estremamente pericolosa anche quando si ipotizza una iposensibilizzazione orale. L'efficacia non è stata documentata in studi in doppio cieco.

Prevenzione

Considerazioni particolari meritano i lattanti allergici: antigeni alimentari ingeriti dalla madre possono essere trasferiti nel latte (43).

Una ridotta assunzione di cibi più frequentemente responsabili di allergia alimentare nel lattante deve essere presa in considerazione dalla madre che allatta al seno un bambino con allergia (es. al latte vaccino o uova). Una precoce introduzione di latti di formula derivati dal latte vaccino è stata associata ad un incremento di malattie allergiche (44). Un prolungato allattamento al seno sembrerebbe proteggere dallo sviluppo di allergia alimentare, ma questo è un dato ancora controverso. L'effetto dell'allattamento al seno sullo sviluppo dell'allergia alimentare è limitato ad individui a rischio con una predisposizione genetica verso malattie allergiche (45). Esso sembra meramente ritardare piuttosto che prevenire l'inizio di allergia alimentare (46). Le manipolazioni dietetiche adottate in donne gravide durante il terzo trimestre di gravidanza nel tentativo di ridurre la prevalenza di malattia allergica dei nascituri non hanno dimostrato una significativa modificazione di tale parametro (47). Ha comunque un suo valore nella prevenzione primaria della allergia alimentare l'allattamento al seno per almeno 3 mesi e l'esclusione di alimenti quali latte e uova fino al sesto mese di vita. Tali precauzioni hanno la funzione di ridurre temporaneamente la frequenza di reazioni allergiche a questi alimenti. Le manipolazioni dietetiche nell'infanzia non sembrano prevenire altre allergie, né manifestazioni allergiche cutanee e respiratorie, negli anni di vita successivi. Infine manifestazioni di allergia alimentare nell'infanzia sono spesso premonitrici di altre malattie atopiche in età più adulta.

Bibliografia

1. *Adverse reactions to foods* (Anderson J.A., Sogn D.D. eds.), AAAI and NIAID, NIH publication No. 84-2442, 1984.
2. Ortolani C., Bruijnzeel-Koomen C., *et al.*, *Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology on Adverse Reactions to Foods*, Allergy 1995 in press.
3. Pearson D.J., Rix K.J.B., Bentley S.J., *Food allergy: how much in the mind?*, Lancet, June 4, 1983, 1259-1261.
4. Sloan A.E., Powers M.E., *A perspective on popular perceptions of adverse reactions to food*, «J. Allergy Clin. Immunol.» 78: 127-133, 1986.
5. Metcalfe D.D., Sampson H.A., *Workshop on experimental methodology for clinical studies of adverse reactions to foods and food additives*, «J. Allergy Clin. Immunol.» 86: 421-442, 1990.
6. May C.D., *Immunologic versus Toxic Adverse Reactions to Foodstuffs*, «Ann. Allergy» 51 (II): 267-268, 1983.
7. Taylor S.L., Stratton J.E., Nordlee J.A., *Histamine poisoning (scombroid fish poisoning): an allergy-like intoxication*, «Clin. Toxicol.» 27: 225-240, 1989.

8. Morrow J.D., Margolies G.R., Rowland J., Robens L.J., *Evidence that histamine is the causative toxin of scombroid-fish poisoning*, «N. Engl. J. Med.» 324: 716-720, 1991.
9. Sampson H.A., *Food allergy (review)*, «J. Allergy Clin. Immunol.» 84: 1062-1067, 1989.
10. Bock S.A., *Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life*, «Pediatr.» 79: 683-688, 1987.
11. Hill D.J., Firer M.A., Shelton M.J., Hosking C.S., *Manifestations of milk allergy in infancy: clinical and immunologic findings*, «J. Pediatr.» 109: 270-276, 1986.
12. Bock S.A., Sampson H.A., Atkins R.M. *et al.*, *Double-blind Placebo-controlled food challenge as an office procedure: a manual*, «J. Allergy Clin. Immunol.» 82: 986-997, 1988.
13. Onolani C., Ispano M., Pastorello E., Bigi A., Ansaloni R., *The oral allergy syndrome*, «Ann. Allergy» 61 (II): 47-52, 1988.
14. Pastorello E.A., Ortolani C., Incorvaia C., Bigi A., Ispano M., Pravettoni V., Schilke M.L., Farioli L., Zanussi C., *IgE-mediated allergy from vegetable allergens*, «Ann. Allergy» 71: 470-476, 1993.
15. Paganelli R. Quinti I., D'Offizi P., Papetti C., Carini C., Aiuti F., *Immune complexes in food allergy: a critical reappraisal*, «Ann. Allergy» 59 (II): 157-161, 1987.
16. Aalbersee R.C., Gaag Vander R., *Leeuwen Van J. Scrologic aspects of IgG antibodies. I. Prolonged immunization results in an IgG-restricted response*, «J. Immunol.» 130: 722-726, 1983.
17. Carini C., *IgE immune complcxes in food allergy: significance. pathogenicity and clinical considerations*, «Clin. Allergy» 17: 485-497, 1987.
18. Marsh M.N., *Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine: a molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten-sensitivity («celiac sprue»)*, «Gastroenterology» 102: 283-304, 1992.
19. De Ritis G., Auricchio S., Jones H.W., Lew E., Bernardin J.E., Kasarda D.D., *In vitro (organ culture) studies of the toxicity of specific A-gliadin peptides in coeliac disease*, «Gastroenterology» 94: 41-49, 1988.
20. Marsh M.N., *Studies of intestinal lymphoid tissue. XI. The immunopathology of cell-mediated reactions in gluten sensitivity and other enteropathies*, «Scanning. Microsc.» 2: 1663-1684, 1988.
21. Ferguson A., Arranz E., O'Mahony S., *Spectrum of expression of intestinal cellular immunity; proposal for a change in diagnostic criteria of celiac disease*, «Ann. Allergy» 71: 29-32, 1993.
22. Arranz E., Ferguson A., *Intestinal antibody pattern of celiac disease: occurrence in patients with normal jejunal biopsy histology*, «Gastroenterology» 104: 1263-1272, 1993.
23. O'Mahony S., Arranz E., Banon J.R., Ferguson A., *Dissociation between systemic and mucosal immune responses in coeliac disease*, Gut 32: 29-35, 1991.
24. Kuitunen P., Visakorpi J.K., Savilahti E., *et al.*, *Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance: clinical findings and course in 54 cases*, «Arch. Dis. Child.» 50: 351-356, 1975.
25. Goldman H., Proujansky R., *Allergic Proctitis and gastroenteritis in chidren*, «Am. J. Surg. Path.» 10: 75-86, 1986.
26. Pearson J.R., Kingston D., Shiner M., *Antibody production to milk proteins in the jejunal mucosa of children with cow's milk protein intolerance*, «Pediatr. Res.» 17: 406-412, 1983.
27. Powell G.K., *Milk and soy induced enterocolitis of infancy: clinical features and standardization of challenge*, «J. Pediatr.» 93: 553-560, 1978.

28. Lake A.M., Whittington F., Hamilton S.R., *Dietary protein-induced colitis in breast fed infants*, «J. Pediatr.» 101: 906-910. 1982.

29. Lee S.K., Kniker W.T., Cook C.D., *et al., Cow's milk-induced pulmonary disease in children*, «Adv. in Pediatr.» 25: 39-57, 1978.

30. Wantke F., Götz M., Jarisch R., *Histamine-free diet: treatment of choice for histamine-induced food intolerance and supporting treatment for chronical headaches*, «Clin. Exp. allergy» 23: 982-985, 1993.

31. Zeitz H.J., *Pharmacologic properties of foods.* In Metcalfe D.D., Sampson H.A., Simon R.A. (eds.), *Food Allergy*, «Adverse Reactions to Foods and Food Additives» 311-318, Boston, Blackwell Scientific Publications, 1991.

32. Taylor S.L., *Histamine food poisoning: toxicology and clinical aspects*, «CRC Crit. Rev. Toxicol.» 17: 91-128, 1986.

33. Monoret-Vautrin D.A., *False food allergies: non-specific reaction to food-stuffs.* In Lessof M.H. (ed.), *Clinical reactions to food*, 135-153, Chichester, Wiley, 1983.

34. Maga J.A., *Amines in foods*, «CRTC Crit. Rev. Food Sci. Nutr.» 10: 373-403, 1978.

35. Ienistea C., *Bacterial production and destruction of histamine in foods, and food poisoning caused by histamine*, «Nahrung» 15: 109- 113, 1971.

36. Smith T.A., *Amines in food*, «Food Chem.» 6: 169-200, 1980.

37. Schacter M., Talesnik J., *The release of histamine by egg-white in non sensitized animal*, «J. Phys.» 118: 258-263, 1952.

38. Kägi M.K., *Wüthrich B, Johansson SGO. Campari-Orange anaphylaxis due to carmine allergy*, «Lancet» 344: 60-61, 1994.

39. Simon R.A., *Sulfite sensitivity*, «Ann. Allergy» 56: 281-288, 1986.

40. Ortolani C., Mirone A., Fontana A., Folco G.L., Miadonna A., Montalbetti N., Rinaldi M., Sala A., Tedeschi A., Valenti D., *Study of mediators of anaphylaxis in nasal wash fluids after aspirin and sodium metabisulfite nasal provocation in intolerant rhinitic patients*, «Ann. Allergy» 59: 106-112, 1987.

41. Christie P.E., Tagari P., Ford-Hutchinson A.W., Charlesson S., Chee P., Arm J.P., Lee T.H., *Urinary LTE_4 concentrations increase after aspirin challenge in aspirin-sensitive asthmatic subjects*, «Am. Rev. Respir. Dis.» 143: 1025-1029, 1991.

42. Van-Dellen R.G., Lewis J.C., *Oral administration of cromolyn in a patient with protein-losing enteropathy, food allergy, and eosinophilic gastroenteritis*, «Mayo Clin. Proc.» 69: 441-44, 1994.

43. Burr M.L., Limb E.S., Maguire M.J., Amarah L., Elridge B.A., Layrell J.C., Merrett T.G., *Infant feeding, wheezing, and allergy: a prospective study*, «Arch. Dis. Child.» 68: 724-8, 1993.

44. Vandenplas Y., *Pathogenesis of food allergy in infants*, «Curr. Opin. Pediatr.» 5: 567-72, 1993

45. Bruno G., Milite O., Ferrara M., Nisini R., Cantani A., Businco L., *Prevention of atopic disease in high risk babies (long-term follow-up)*, «Allergy Proc.» 14: 181-6, 1993.

46. Hide D.W., Mattheus S., Mattheus L., Stevens M., Ridout S., Twiselton R., Gant C., Arshad S.H., *Effect of allergen avoidance in infancy on allergic manifestation at age of two years*, «J. Allergy Clin. Immunol.» 93: 842-6, 1994.

47. Businco L., Bruno G., Giampietro P.G., Ferrara M., *Is prevention if food allergy worthwhile?* «J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.» 3: 231-6, 1993.

Mario Zanca

L'IMMUNOTERAPIA SPECIFICA

L'immunoterapia specifica (ITS), il cui ruolo è di notevole importanza nella terapia di alcune allergopatie, consiste nella somministrazione di un allergene, riconosciuto causa delle manifestazioni cliniche, a dosi progressivamente crescenti, al fine di aumentare la tolleranza del paziente all'esposizione naturale all'allergene, e quindi di indurre un miglioramento della sintomatologia.

L'immunoterapia specifica rappresenta l'unico trattamento specifico, allergene-orientato delle sindromi allergiche IgE-mediate, in grado di interferire con i meccanismi immunologici che rappresentano il fondamento patogenetico di queste sindromi.

Si tratta di una terapia sostanzialmente preventiva da eseguire solo se esiste un sicuro rapporto causa-effetto fra l'allergene e le manifestazioni cliniche.

L'immunoterapia specifica fu introdotta per la prima volta nel 1911 dagli inglesi Noon e Freeman in pazienti affetti da pollinosi, mediante somministrazione di dosi crescenti di estratti di pollini, con buoni risultati clinici.

La storia dell'ITS può essere schematicamente suddivisa in tre fasi: una prima fase, collocabile fra il 1911 e il 1930, nella quale l'ITS è stata praticata in modo empirico; una seconda fase, dal 1930 al 1966 (anno della scoperta delle IgE da parte di Ishizaka), in cui sono stati compiuti i primi studi atti a valutare il meccanismo d'azione e l'efficacia; una terza fase, dal 1966 a tutt'oggi, nella quale grazie soprattutto al progresso nelle conoscenze dei meccanismi della flogosi allergica, e grazie anche all'introduzione di metodi scientifici rigorosi, è stato possibile precisare meglio il meccanismo d'azione dell'ITS e mettere a punto degli estratti allergenici sempre più perfezionati.

L'ITS costituisce indubbiamente il più ambizioso ed al contempo il

più complesso strumento terapeutico in campo allergologico, la cui prescrizione pertanto deve essere appannaggio dello specialista allergologo.

È una terapia che richiede una notevole compliance da parte del paziente, va protratta per alcuni anni (dai 3 ai 5 anni o per almeno 2 anni dopo il miglioramento clinico), e se ben condotta può portare ad una significativa riduzione o anche ad una scomparsa duratura del quadro clinico.

Il suo successo dipende da un'insieme di fattori, quali la correttezza della diagnosi eziologica della sindrome allergica da parte dello specialista, dalla qualità dell'estratto allergenico utilizzato e dal grado di preparazione e di esperienza del medico che esegue il trattamento.

Indicazioni

L'ITS deve essere indicata al paziente dall'allergologo quando questi ha evidenziato, mediante l'esame clinico-anamnestico e le indagini diagnostiche (Prick test, IgE specifiche sieriche, ed eventualmente tests di provocazione nasale o bronchiale) che l'allergopatia ha una patogenesi immunologica IgE-mediata, che non esistono controindicazioni, e che esiste una chiara correlazione tra l'agente eziologico e la sintomatologia clinica.

L'indicazione elettiva è rappresentata dalle sindromi allergiche respiratorie (oculorinite e/o asma bronchiale).

Un'altra indicazione è costituita dalle sindromi da ipersensibilità a veleni di Imenotteri (api, vespe, gialloni, calabroni), nei pazienti nella cui anamnesi siano presenti reazioni sistemiche da punture di Imenotteri ed in cui vi sia una positività dei tests cutanei e/o sierologici per i veleni di questi insetti.

L'ITS è indicata quando è impossibile evitare in modo assoluto e definitivo l'esposizione agli allergeni.

Si conviene che venga iniziata ad un'età non inferiore ai 3-4 anni di vita, mentre non esistono limiti assoluti per l'età adulta, anche se occorre valutare caso per caso l'eventualità di praticare l'ITS in età avanzata.

L'ITS va iniziata lontano dal periodo di riacutizzazione della sintomatologia (per esempio in autunno per l'allergopatia da pollini primaverili), mentre in caso di allergia agli acari della polvere, essa può essere iniziata in qualunque periodo dell'anno.

Devono essere eseguite ITS solo con allergeni per i quali esistono dimostrazioni della loro efficacia in studi controllati in doppio cieco contro placebo o in comprovate esperienze cliniche. Questi allergeni sono:

a) Pollini (Graminacee, Parietaria, Assenzio selvatico, Ambrosia, Betulla, Olivo),

b) Acari della polvere domestica (Dermatophagoides pteronyssinus e farinae),

c) Micofiti (Alternaria e Cladosporium herbarum),

d) Derivati epidermici (Gatto e Cane).

In caso di polisensibilizzazione (per esempio ad acari e a pollini o a famiglie diverse di pollini) occorre evitare di miscelare gli allergeni in uno stesso estratto. L'ITS può essere eseguita anche con due estratti allergenici diversi, purché siano somministrati separatamente. In caso di sensibilità multiple è, comunque, opportuno effettuare una attenta valutazione della reale importanza clinica dei singoli allergeni, anche con tests di provocazione specifici.

L'ITS trova razionale impiego nella riduzione dei sintomi in modo duraturo, con conseguente riduzione del consumo di farmaci sintomatici, ma anche nell'influenzare l'evoluzione della sindrome allergica. Vi sono infatti studi che evidenziano come l'asma bronchiale, esordita nell'infanzia, tenda poi a ripresentarsi in età adulta e, benché nessuno abbia finora dimostrato che i farmaci possano modificare l'evoluzione delle allergopatie respiratorie, è stato invece provato che l'ITS influenza la storia naturale dell'asma.

Non costituiscono, invece, indicazioni all'ITS le allergopatie respiratorie sostenute da immunorcazioni non IgE-mediate (alveolite allergica estrinseca, aspergillosi broncopolmonare allergica) e le sindromi allergiche o da intolleranza ad alimenti, farmaci o sostanze chimiche. Alcune tecniche di «desensibilizzazione» impiegate nelle sindromi reattive da farmaci hanno modalità di trattamento e meccanismi d'azione differenti da quelli dell'ITS.

Controindicazioni

Costituiscono controindicazioni assolute all'ITS:

a) Coesistenza di gravi compromissioni immunopatologiche (LES, artrite reumatoide, ecc.).

b) Malattie gravi e debilitanti (nefrite, epatite cronica, ecc.).

c) Dermatite atopica grave ed estesa.

d) Trattamento con Beta-bloccanti (per il rischio maggiore di reazioni anafilattiche in corso di queste terapie, e perché in caso di shock l'adrenalina non sarebbe efficace).

e) Gravi reazioni anafilattiche insorte anche durante trattamenti effettuati in precedenza (eccetto i casi di anafilassi da allergia al veleno di Imenotteri).

Rappresentano, invece, controindicazioni temporanee all'ITS:

a) Malattie infettive in atto o recenti, e qualsiasi stato febbrile.

b) Riacutizzazioni dell'allergopatia con evidenti segni clinici e funzionali (come la riduzione del FEV1 al di sotto del 70% del teorico, rinite acuta, ecc.).

c) Gravidanza: sebbene studi controllati non abbiano dimostrato nè effetti teratogeni nè un'aumentata incidenza di aborti, nè alcun rischio per la madre, è sconsigliabile iniziare l'ITS: mentre se la madre è già in trattamento, si dovrà valutare caso per caso l'opportunità di continuarla. Infatti, nelle sindromi da ipersensibilità a veleni di imenotteri, la decisione sul proseguimento o meno dell'ITS deve essere presa dopo aver valutato il rischio cui andrebbe incontro la paziente non protetta dall'ITS.

d) È consigliabile attendere circa una settimana tra la somministrazione di un vaccino (antitetanico, antinfluenzale, ecc.) e quella della dose di ITS, anche se non sono state dimostrate incompatibilità in virtù dei diversi meccanismi d'azione.

Modificazioni immunologiche

Le modificazioni immunologiche indotte dall'ITS, che coinvolgono sia l'immunità cellulare che umorale, sia i meccanismi cellulari e tessutali di reazione agli allergeni, sono molteplici ed in parte non ancora del tutto conosciute. Le principali sono le seguenti:

1) Diminuzione della sintesi di IgE specifiche (IgEs), sia pure preceduta da un incremento iniziale del loro titolo. È stata anche segnalata una diminuzione del picco stagionale di IgE specifiche dopo esposizione all'allergene.

Per spiegare questo fenomeno, non sempre rilevabile e non sempre strettamente correlabile al miglioramento clinico, sono state formulate molte ipotesi.

Recentemente è stato ipotizzato che l'ITS provochi uno «switch isotipico» da una risposta prevalentemente di tipo Th2 ad una prevalentemente di tipo Th1: è noto che nei soggetti atopici l'esposizione all'allergene provoca una risposta di tipo Th2, con aumentata produzione di IL-4 che favorisce la produzione di IgE, ma anche di IL-3 e IL-5 che favoriscono il reclutamento nella sede di reazione di eosinofili e mastcellule. Invece, i soggetti sottoposti ad ITS hanno una risposta prevalentemente di tipo Th1, con aumentata produzione di IL-2 e IFN-gamma con conseguente minore produzione di IgE e un minore reclutamento di eosinofili e mastociti.

2) Produzione di anticorpi «bloccanti» allergene specifici della classe IgG; questi anticorpi sono definiti «bloccanti» perché capaci di prevenire, legandosi all'allergene, il contatto con le IgE presenti sulla membrana dei mastociti e dei basofili nell'organo di reazione, con conseguente inibizione della liberazione di mediatori chimici della flogosi allergica.

La risposta IgG indotta dalla ITS appare più marcata nei pazienti con livelli sierici di IgE specifiche più elevati, dimostrando così l'esistenza di soggetti «high» e «low» responders verso lo stesso epitopo che può in alcuni casi spiegare la mancata correlazione tra risposta IgG e miglioramento clinico.

Inizialmente la risposta anticorpale interessa in special modo la sottoclasse IgG1; in un secondo tempo le IgG1 decrescono e si assiste all'incremento delle IgG4 specifiche, specie se il trattamento è protratto.

3) Aumento delle IgG ed IgA specifiche nelle secrezioni: tale incremento appare tuttavia modesto e non vi è correlazione tra il titolo anticorpale ed il miglioramento clinico. Si ritiene che questi anticorpi vengano prodotti localmente, e che abbiano una certa attività bloccante anche se molto lenta.

4) L'ITS produce un aumento degli anticorpi anti-idiotipo (Ab2), che possono mimare l'allergene, ad esempio legandosi ai recettori specifici verso l'allergene stesso, bloccando in tal modo la risposta immune. Queste modificazioni si verificano nei casi in cui vi sia un assorbimento sistemico dell'estratto allergenico.

5) Gli estratti allergenici inducono una risposta proliferativa in vitro dei linfociti T di pazienti allergici. In pazienti sottoposti ad ITS si assiste ad una ridotta responsività dei linfociti T all'allergene. Ciò sembra dovuto ad una ridotta produzione di citochine da parte dei linfociti T. Queste modificazioni possono dipendere da numerosi meccanismi,

come quelli ottenibili in vitro stimolando le cellule T specifiche con alte dosi di antigene. Infatti nell'ITS si impiegano dosaggi che sono largamente superiori rispetto a quelli dell'esposizione naturale.

6) Riduzione della releasabilty dei basofili e dei mastociti in presenza dell'allergene specifico; in corso di test di provocazione, è stata evidenziata una ridotta liberazione di istamina e anche di altri mediatori quali la TAME esterasi, le chinine e la prostaglandina D2.

7) Diminuzione della reattività nasale e/o bronchiale specifica; tale modificazione è stata evidenziata mediante valutazione della soglia di allergene necessaria per produrre una positività dei tests di provocazione.

8) Riduzione del numero di eosinofili e della liberazione di loro mediatori, come la proteina cationica eosinofila (ECP) a livello di organo di shock.

La ridotta liberazione di mediatori preformati e sintetizzati ex novo da parte delle principali cellule implicate nelle reazioni allergiche IgE-mediate (mastcellule, basofili ed eosinofili) comporta una inibizione dei processi infiammatori che si traducono in una riduzione della reattività d'organo allo stimolo specifico, come dimostrato dalla modificazione della soglia di risposta ai tests cutanei e dai tests di provocazione congiuntivale, nasale e bronchiale specifici. Per quanto riguarda questi ultimi è stata dimostrata un'azione sulla risposta immediata, ma anche sulla risposta ritardata, considerata espressione più tipica della malattia e legata all'instaurarsi di processi infiammatori a livello dell'organo bersaglio.

Estratti allergenici

Esistono vari tipi di estratti non solo per quanto riguarda la via di somministrazione (sottocutanea, orale, sublinguale, topica nasale, topica bronchiale), ma anche il tipo di preparazione (iniettivo acquoso e ritardo, gocce, compresse, spray, capsule per uso inalatorio).

La via di somministrazione tradizionale è quella sottocutanea, sotto forma di estratto acquoso a rapido assorbimento o di estratto ad assorbimento ritardato. Attualmente l'estratto acquoso viene utilizzato solo nell'ITS per allergie al veleno di imenotteri. Gli estratti ritardo (estratti piridinici precipitati con allume, adsorbiti su idrossido di alluminio, adsorbiti su tirosina, coniugati con alginato di sodio, trattati con glutaraldeide o formaldeide) sono oggi preferiti per la terapia di tutte le altre forme allergiche per la minore frequenza di reazioni indesiderate.

Le vie di somministrazione diverse da quella sottocutanea, chiamate «alternative», sono di recente introduzione e per questo motivo le autorità scientifiche internazionali sono molto caute nel consigliare un loro uso su larga scala: infatti gli studi controllati finora eseguiti, riguardanti solo alcuni allergeni, hanno dato risultati incoraggianti sia per quanto riguarda l'efficacia clinica che la tollerabilità, ma sono ancora scarse le conoscenze sugli effetti a lunga durata. Per questi motivi, pur essendo le ITS «alternative» più facilmente accettate dal paziente, è ancora prematuro formulare un giudizio definitivo.

Le vie «alternative», pur avendo il vantaggio di essere assunte a domicilio del paziente e di presentare una minore percentuale di reazioni indesiderate, hanno lo svantaggio di escludere quasi completamente il rapporto medico-paziente che è ritenuto fondamentale per un corretto monitoraggio dell'allergopatico.

Si deve ricordare che il contenuto in allergeni degli estratti del commercio è titolato dalle varie ditte preparatrici in modo diverso e questo non consente di confrontare la loro potenza; ne consegue che non è possibile l'intercambiabilità nello stesso paziente di prodotti di ditte diverse, anche se apparentemente titolati con la stessa metodologia.

Le unità di misura per indicare il contenuto allergenico sono numerose; fra queste le più utilizzate sono state:

1) Unità Noon (UN): 1 unità corrisponde ad un millesimo di mg di sostanza secca (polline, ecc.).

2) Unità di azoto proteico (PNU): 1 unità corrisponde a 10 mg di azoto proteico/ml.

Entrambe presentavano svantaggi fra cui il fatto che il materiale dosato è costituito da una miscela di proteine, molte delle quali non antigeniche, in quantità variabile. Più recentemente sono stati utilizzati altri metodi per la titolazione degli estratti, alcuni in vitro con titolazione mediante RAST o test di inibizione del RAST, altri in vivo. In quest'ultimo caso gli estratti vengono testati sulla cute di soggetti allergici mediante Prick test e i risultati sono espressi come unità biologiche (UB), Skin Test Unit, Histamine Equivalent Unit, ecc.

Schemi e criteri generali di trattamento

L'ITS deve essere considerata essenzialmente un trattamento a carattere preventivo da praticare nelle fasi di remissione della sintomatologia.

Per esempio, nelle pollinosi deve essere iniziata a distanza dall'epoca di fioritura delle piante o erbe cui il paziente è sensibile, cioè quando la sintomatologia sia assente. Invece, nelle forme ad andamento cronico o subcontinuo, l'ITS va cominciata in un periodo di relativo benessere, ottenuto spontaneamente o in seguito ad una terapia sintomatica.

Si distinguono due schemi di trattamento:

1) *Prestagionale (a breve termine)*: è indicato nelle pollinosi, con somministrazione di dosi progressivamente crescenti, da completare prima della fioritura. Va iniziato alcuni mesi prima della fioritura delle piante o erbe cui il paziente è sensibile (di solito in novembre-dicembre). È un trattamento che va ripetuto ogni anno, per più anni, ripartendo da capo.

2) *Continuo (a lungo termine)*: è indicato nelle allergopatie da allergeni perenni (per esempio Acari) e nell'allergia al veleno di imenotteri e consiste nella somministrazione iniziale di estratti a dosi scalari, con prosecuzione del trattamento per 3-5 anni consecutivi con la dose massima di mantenimento ad intervalli variabili a seconda del tipo di estratto allergenico utilizzato. È indicato anche nelle pollinosi, ma con riduzione del dosaggio del 60-80% durante tutto il periodo della fioritura, con ritorno graduale, al suo termine, alla dose massima.

Ogni confezione per l'immunoterapia contiene 3 o più flaconi di estratto a concentrazioni scalarmente crescenti. Si inizia la terapia col flacone che contiene l'allergene a più bassa concentrazione.

L'ITS per via sottocutanea va praticata da un medico esperto, meglio se da un allergologo. Per una sua corretta esecuzione deve essere osservata una serie di regole pratiche, molte delle quali sono brevemente esposte più avanti.

Efficacia dell'ITS per via sottocutanea

L'efficacia dell'ITS per via sottocutanea è stata dimostrata da molti studi clinici controllati in doppio cieco, sia sulla sintomatologia oculorinitica che su quella asmatica.

La valutazione dell'efficacia è soprattutto clinica e si basa quasi esclusivamente sul miglioramento della sintomatologia. A parte l'ITS con veleno di imenotteri, nella quale è stata rilevata una correlazione fra miglioramento clinico ed aumento degli anticorpi IgG4 specifici, per le altre ITS non esistono correlazioni altrettanto convincenti fra

il miglioramento clinico e aumento del titolo delle IgG4 e/o riduzione delle IgE specifiche.

I diversi tests di provocazione, basati sulla valutazione della variazione della soglia, in grado di provocare un inizio di manifestazioni cliniche, eseguiti prima e dopo ITS, pur molto promettenti per valutare l'efficacia della terapia, sono tuttavia ancora in fase di studio e non di applicazione routinaria.

Occorre sottolineare che in un recente passato si è assistito ad una prescrizione scriteriata da parte di allergologi improvvisati o da parte di specialisti sprovvisti di esperienza diretta nel settore, con risultati del tutto insoddisfacenti, che hanno contribuito a screditare tale tipo di trattamento, scoraggiando i pazienti dal praticarla. Inoltre, fino a qualche anno fa, un'insufficiente purificazione e standardizzazione degli estratti allergenici, ha contribuito anch'essa a sollevare dubbi sulla sua reale efficacia e sicurezza.

A fronte di atteggiamenti prevenuti nei confronti dell'ITS, bisogna dire che negli ultimi anni sono state acquisite in molti studi prove relative alla sua efficacia e sicurezza. Allo stato attuale si può affermare con certezza che l'ITS è efficace nelle riniti, a patto che il suo impiego sia razionalizzato tenendo conto dell'entità della sintomatologia e della tipologia dei pazienti, dal momento che i più recenti antistaminici ed i corticosteroidi topici dimostrano di essere ben tollerati e rapidamente efficaci sulla sintomatologia clinica. Va però tenuto presente che alla rinite può talora seguire un interessamento delle vie bronchiali e che esistono prove certe dell'efficacia dell'ITS nel prevenire quest'evoluzione clinica nel tempo. Può risultare più difficile evidenziare gli effetti positivi dell'ITS nell'asma bronchiale, anche perché talvolta l'indicazione alla ITS viene erroneamente riservata ai casi di asma scarsamente rispondenti alla terapia sintomatica. In questi casi i risultati sono insoddisfacenti o nulli in quanto si tratta di forme in cui la componente allergica è sopraffatta da meccanismi patogenetici extrallergici. Sono, anzi, questi i casi in cui l'ITS è controindicata. Quando, invece, sia correttamente indicata, l'ITS è efficace anche nell'asma bronchiale.

In linea generale, per quanto riguarda le allergopatie respiratorie, risultati buoni o ottimi si ottengono nel 70-80% dei casi. Risultati eccellenti si ottengono anche per l'ITS con veleno di imenotteri, con la quale si ottiene un ottimo grado di protezione (valutato dopo puntura d'insetto provocata o naturale) in circa il 95% dei casi.

L'efficacia dell'ITS è dose-dipendente: infatti, i risultati sono mi-

gliori quando il trattamento è protratto per più anni, pur presentandosi spesso sin dal primo anno di trattamento.

L'efficacia clinica dell'ITS, nella maggior parte dei casi, persiste per molti anni dopo la sopensione del trattamento.

In caso di inefficacia dell'ITS si deve rivalutare attentamente l'eziologia della patologia allergica, anche perché è possibile che siano insorte nuove sensibilizzazioni. Inoltre, le principali cause di inefficacia dell'ITS si sono rivelate essere:

1) Non responsività del paziente.

2) Scelta errata dell'estratto allergenico, a causa di una diagnosi imprecisa.

3) Uso di miscele di allergeni diversi tra loro.

4) Impiego di estratti inattivi o scaduti.

5) Dosaggi insufficienti, come la somministrazione di una dose massima troppo bassa.

6) Continua esposizione del paziente, durante l'ITS, a forti concentrazioni dell'allergene.

Se dopo 2-3 anni, l'ITS ben condotta e controllata, non dà risultati soddisfacenti, è opportuno sconsigliarne la prosecuzione.

Reazioni indesiderate

Le reazioni indesiderate in corso di ITS possono essere locali, sistemiche e d'organo. Le reazioni locali, insorgenti nel punto in cui è stata effettuata l'inezione, sono di tipo eritemato-edematoso, con estensione e durata variabile. Talvolta, si possono osservare anche reazioni di tipo granulomatoso che possono persistere anche per alcuni mesi: queste reazioni sono abbastanza comuni quando le iniezioni vengono effettuate erroneamente nel derma. Le reazioni locali sono abbastanza frequenti, soprattutto ai dosaggi più elevati, e sono di solito di scarso significato clinico, specialmente quando sono ben circoscritte, con un diametro inferiore ai 5 cm. Le reazioni sistemiche sono molto rare, possono consistere in un quadro di orticaria-angioedema diffuso a tutto l'ambito cutaneo e possono giungere fino allo shock anafilattico. Le reazioni d'organo consistono nell'insorgenza più o meno intensa della sintomatologia asmatica e/o rinitica che aveva indotto il paziente a rivolgersi allo specialista.

La frequenza delle reazioni indesiderate gravi risulta ridotta se ci si

attiene ad una corretta esecuzione del trattamento. I casi di gravi effetti indesiderati, in corso di ITS per via sottocutanea, segnalati da medici italiani nell'ambito della Farmacovigilanza alle ditte produttrici associate ad Assobiomedica, per gli anni 1988-1990, ammontano ad un totale di 11 casi su 14.287.775 somministrazioni (pari allo 0,00008%). Durante lo stesso periodo non vi sono state segnalazioni di effetti indesiderati riguardanti l'ITS per vie «alternative». Le gravi reazioni si verificano di solito entro 30 minuti dall'iniezione per cui è indispensabile che il medico tenga sotto controllo il paziente per tale lasso di tempo. Si deve però tenere presente la possibilità di reazioni ad insorgenza tardiva, in genere meno gravi, per cui è consigliabile che il paziente sia preavvertito ed abbia sempre a disposizione dei farmaci di pronto intervento come corticosteroidi, antistaminici e adrenalina.

Le reazioni indesiderate, pur potendo evidenziarsi quando l'iniezione è stata eseguita correttamente, sono più frequentemente da ascrivere ad errori di esecuzione. Infatti, esse insorgono soprattutto per assorbimento nel circolo sistemico dell'estratto allergenico perché non si è provveduto ad aspirare prima e durante l'inoculazione dell'estratto. Talvolta possono anche essere conseguenza di un incremento troppo rapido delle dosi, di un intervallo troppo ravvicinato tra le varie somministrazioni, di un'iniezione di dose troppo elevata (come può verificarsi all'inizio del trattamento in soggetti molto sensibili), oppure per errore di dosaggio o per scambio involontario di flacone. Per tutti i suddetti motivi è consigliabile che l'ITS per via sottocutanea sia condotta sotto il diretto controllo di uno specialista, che, in funzione della sua esperienza, è il più indicato per adattare le dosi di estratto allergenico a seconda delle condizioni cliniche del paziente e della stagionalità, e per intervenire in caso di reazioni indesiderate.

A tutti i medici che eseguono l'ITS per via sottocutanea, la Società Italiana di Allergologia ed Immunologia Clinica consiglia di avere a disposizione nel proprio ambulatorio il seguente materiale di pronto soccorso:

1) adrenalina in fiale da 1 ml, da conservare in frigorifero a + 4°C,
2) corticosteroidi in fiale ed in compresse,
3) antistaminici in fiale ed in compresse,
4) broncodilatatori in erogatori pressurizzati ed in soluzione per aerosol,
5) bombola di ossigeno,
6) pallone di Ambu,

7) altri presidi come siringhe, aghi, cannule, soluzione fisiologica, apparecchio per aerosolterapia, laccio emostatico, sfigmomanometro, ecc.

Prospettive future

Notevoli progressi sono stati compiuti negli ultimi anni per quanto riguarda gli estratti allergenici per ITS. Essi, infatti, sono certamente molto meglio caratterizzati e quindi più efficaci, rispetto a quelli utilizzati in passato. Ciò è dovuto in gran parte, oltre che ad accurati controlli di qualità sui procedimenti di estrazione e di purificazione, alla tipizzazione degli allergeni, che ha consentito di distinguere, tra i vari componenti allergenici di un estratto, gli allergeni maggiori, intermedi e minori. La standardizzazione degli estratti allergenici porta al mantenimento di caratteristiche assolutamente uguali in partite diverse di uno stesso estratto allergenico.

Comunque, allo stato attuale la titolazione degli estratti allergenici rimane quella propria della ditta produttrice e, come è già stato detto, non è comparabile con quella di estratti dello stesso allergene prodotti da altre industrie.

In futuro, la titolazione dell'attività allergenica di un estratto dovrà essere effettuata in comparazione con standards internazionali. A tale fine, un Comitato dell'OMS e dell'Unione Internazionale delle Società di Immunologia ha fornito direttive in merito all'allestimento di preparazioni di riferimento. Allo standard internazionale viene assegnato un valore arbitrario di Unità Internazionale (IU) di potenza, a cui i vari laboratori dovranno fare riferimento per calibrare in IU i propri estratti allergenici.

Alcune prospettive a lungo termine sono volte ad ottenere una inibizione della sintesi di IgE totali o specifiche. Pertanto, si possono distinguere prospettive di soppressione classe-specifica o antigene-specifica della risposta IgE.

Sono in corso di studio dei tentativi di interferire sul legame tra il frammento Fc delle IgE ed i recettori per le IgE, così come la manipolazione idiotipica della risposta IgE; infatti molte indagini hanno dimostato che gli anticorpi anti-idiotipo possono sopprimere la risposta IgE-specifica.

Inoltre si sta studiando la possibilità di una delezione specifica di cloni T antigene-specifici. Infatti, durante la proliferazione che segue

al riconoscimento dell'antigene, i linfociti T esprimono sulla membrana recettori ad alta affinità per IL-2; tale espressione costituisce una via autocrina che produce l'espansione dei cloni T attivati dall'antigene. A tal fine, è stata proposta una strategia di immunosoppressione selettiva diretta contro i linfociti antigenicamente attivati esprimenti IL-2-R, che porta ad una delezione specifica di cloni T antigene-attivati.

Conclusioni

1) L'ITS costituisce l'unico trattamento specifico, allergene-orientato, delle sindromi allergiche IgE-mediate: essa agisce interferendo coi meccanismi immunologici che rappresentano il fondamento patogenetico di queste sindromi.

2) Gli estratti allergenici attualmente disponibili sono molto meglio caratterizzati e standardizzati, e quindi più efficaci, rispetto al passato, anche se ulteriori miglioramenti sono auspicabili.

3) L'efficacia dell'ITS è ormai sicuramente dimostrata da molti studi controllati in doppio cieco con placebo.

4) Gli effetti indesiderati dell'ITS, che sono stati sopravvalutati, sono legati ad errori nell'esecuzione del trattamento e possono essere prevenuti con un'attenta osservanza di precise regole di esecuzione.

5) Il rapporto costi/benefici dell'ITS è sicuramente a favore dei benefici. Per costi si devono intendere non solo quelli economici (trascurabili, anche per la minore necessità, nei casi ad esito positivo, di assistenza medica periodica e di trattamenti farmacologici), ma anche gli eventuali rischi di effetti indesiderati e la necessità di molteplici sedute (ridotta, peraltro, quando si giunga ad una terapia di mantenimento). I benefici sono costituiti dall'efficacia clinica a lungo termine e dalla prevenzione delle complicanze.

Bibliografia

1. Malling H.J., Weeke E., *EAACI Immunotherapy position paper*, «Allergy» 48 suppl., 14: 1, 1993.
2. Società Italiana di Allergologia e Immunologia Clinica (SIAIC), *Memorandum sull'Immunoterapia specifica*, «Giom. Ital. Allergol. Immunol. Clin.», 1: 99, 1991.
3. Errigo E., *Malattie allergiche. Etiopatogenesi, diagnostica e terapia*, Roma, Lombardo Editore, 1994, pp. 405-450.

4. *Immunoterapia: stato dell'arte*, «Atti 21° Congr. Naz. SIAIC», Milano 9-12 nov. 94, pp. 217-248.
5. ERRIGO E., *Prospettive future dell'immunoterapia specifica*, «Giom. It. All. Imm. Clin.», 3: 1-8, 1993.
6. DAVID B., PELTRE G., *New trends in immunotherapy*. In, GODARD PH., BOUSQUET J., MICHEL F.B. (eds), *Advances in allergology and clinical immunology*, «Proc. XV EAACI Congress», Parigi 10-15 maggio 1992, Parthenon Publ., Carnforth-Park Ridge, 1992, p. 95.
7. TURSI A., *Specific immunotherapy: state of the art*, in, *Advances in tumor immunology and allergic disorders*, Milano, edited by Dammacco F., Ediermes, 1992, pp. 287-303.

Mario Castelli

MECCANISMO D'AZIONE DEI PRINCIPALI FARMACI ANTIALLERGICI

La normale attività del sistema immunitario rappresenta una valida difesa verso i microorganismi infettivi, i virus, le tossine, le neoplasie ed esercita un sensibile antagonismo nei confronti dei trapianti d'organo. La natura esogena degli antigeni vien presto riconosciuta e combattuta mediante l'attivazione dei mediatori cellulari ed umorali dell'infiammazione.

Nelle malattie di natura allergica intervengono gli stessi meccanismi immunitari che attivano una reazione di tipo infiammatorio in risposta ad antigeni ambientali potenzialmente non dannosi.

L'allergia è indubbiamente una patologia multifattoriale e normalmente esiste in un individuo predisposto una zona di equilibrio, in cui i meccanismi di compenso dell'organismo si oppongono agli stimoli esterni potenzialmente allergogeni. Solo quando lo squilibrio tra stimoli esterni ed interni favorisce quelli esogeni vi è la comparsa di una sintomatologia allergica.

Senza alcun dubbio il miglior risultato terapeutico si ottiene identificando ed eliminando il fattore che provoca l'allergia.

Qualora ciò sia difficile, si ricorre, per un certo numero di allergeni ubiquitari, alla iposensibilizzazione specifica. Secondo questa tecnica la somministrazione sottocutanea di dosi progressivamente crescenti dell'estratto dell'allergene fino ad una dose minima efficace indurrebbe la formazione di anticorpi «bloccanti» (IgG), che, entrando in competizione con le IgE, proteggerebbero il paziente sensibilizzato dagli effetti conseguenti alla reazione antigene-anticorpo.

In genere il trattamento abituale si protrae per circa 3-5 anni e talvolta la protezione è temporanea, per cui bisogna intervenire ulteriormente con somministrazioni di mantenimento dilazionate nel tempo.

Il problema clinico che il medico è spesso chiamato a risolvere non consente però tempi lunghi; il suo intervento, anche se ha un effetto temporaneo, deve provocare la rapida scomparsa della sintomatologia allergica.

In tale caso si può solo cercare di arrestare con opportuni farmaci l'azione svolta dai mediatori che sono stati liberati durante l'allergia. Se si considera la sequenza degli eventi che si realizzano gradatamente, ad esempio a livello delle mucose, si può notare che con la captazione cellulare degli antigeni si provoca la stimolazione della popolazione anticorpale locale.

Le IgE vengono prodotte nei linfonodi distrettuali sotto lo stretto controllo di fattori importanti come l'interleuchina 4. Le immunoglobuline sensibilizzano le mast-cellule e i granulociti basofili fissandosi con un legame ad alta affinità sulla superfice della membrana cellulare. Le molecole di IgE funzionano da recettori ed interagiscono con i sistemi di trasduzione dei segnali nelle membrane sensibilizzate.

In seguito, a causa di una successiva esposizione, l'antigene stabilisce ponti con le molecole di IgE causando, attraverso la modulazione di proteine G, l'attivazione di un enzima detto fosfolipasi C. Questa molecola induce a sua volta la produzione sequenziale di importanti metaboliti di cui l'ultimo, l'inositol-trifosfato (InP3), favorisce un aumento della concentrazione intracellulare del Calcio (Ca++) facilitandone la liberazione dai depositi situati nel reticolo endoplasmatico.

Il Ca++ può però penetrare nella cellula anche dall'esterno attraverso i canali Ca++/specifici, la cui apertura o chiusura viene modulata dall'azione attivatoria o inibitoria di alcune proteine G.

Proteine di natura simile possono pure promuovere o inibire anche l'attività di un altro enzima l'Adenilciclasi. Esso è situato nella membrana plasmatica ed è in grado di catalizzare la sintesi dell'Adenosin monofosfato ciclico (AMPc) dall'Adenosin trifosfato (ATP).

In definitiva sia il Ca++ sia l'AMPc regolano la funzione cellulare mediante un equilibrio biomolecolare interattivo molto complesso.

Infatti se per liberazione dai siti di deposito o per ingresso attraverso i canali specifici, la concentrazione intracellulare di Ca++ aumenta sensibilmente, si realizza una situazione in cui per attivazione dell'enzima fosfodiesterasi Ca++/calmodulina dipendente, l'AMPc si degrada ad AMP e poi ad adenosina per opera dell'enzima nucleosidasi.

Il contemporaneo aumento del Ca++ e la diminuzione dell'AMPc

favoriscono l'attivazione della miosina, una proteina muscolare contrattile. In particolare la fibrocellula muscolare liscia bronchiale contraendosi favorisce la broncocostrizione inducendo così la comparsa dell'attacco asmatico. Inoltre nelle mast-cellule l'aumento della concentrazione cellulare di Ca++ provoca l'estrusione per esocitosi del contenuto dei granuli.

Ciò avviene per fusione della parete della vescicola, contenente il granulo preformato, con la membrana protoplasmatica. Questo evento è possibile probabilmente per l'attivazione e l'intervento di proteine Ca++/calmodulina dipendenti.

La stimolazione dei recettori specifici β-2 adrenergici provoca invece un'aumentata attività dell'enzima adenilciclasi. Si ha così un incremento intracellulare di AMPc con sensibile riduzione del Ca++ citoplasmatico ed il suo sequestro nei depositi situati nel reticolo endoplasmatico. Nell'asma bronchiale per disattivazione e decontrazione della miosina si ha il rilasciamento della fibrocellula muscolare liscia con conseguente broncodilatazione (fig. 1).

Più in generale, dopo una sensibilizzazione iniziale, si può indurre, per successivi contatti con l'antigene, la *degranulazione* delle mast-cellule e la liberazione di un ampio numero di mediatori chimici che interagiscono con i tessuti circostanti producendo così risposte allergiche.

Dato che le mast-cellule si trovano nel connettivo lasso di tutti gli organi ed in particolare attorno ai vasi, ai nervi ed ai linfatici, è possibile capire come si possano sviluppare varie forme di rinite, congiuntivite, sinusite, tosse, asma, crampi addominali, diarrea, orticaria, eczema, cefalea, ipotensione, edema laringeo ed altre sintomatologie tutte dipendenti da allergeni presenti nell'ambiente circostante.

I mediatori prodotti durante il processo di degranulazione sono di natura eterogenea (tab. 1). Vi sono molecole solubili preformate che vengono immagazzinate dentro i granuli e che si liberano rapidamente all'esterno all'aumentare del Ca++ intracellulare. Altre molecole formatesi durante la fase di degranulazione, sono responsabili della trascrizione, della sintesi e della secrezione di altri materiali infiammatori che probabilmente partecipano a determinare le risposte allergiche tardive.Le più note sono la bradichinina, le prostaglandine, il PAF o (fattore di agglutinazione piastrinica) ed i leucotrieni C4, D4, F4 conosciuti un tempo come SRS-A o Slow Reactive Substance A.

Vi sono infine materiali provenienti dalla matrice granulare ed

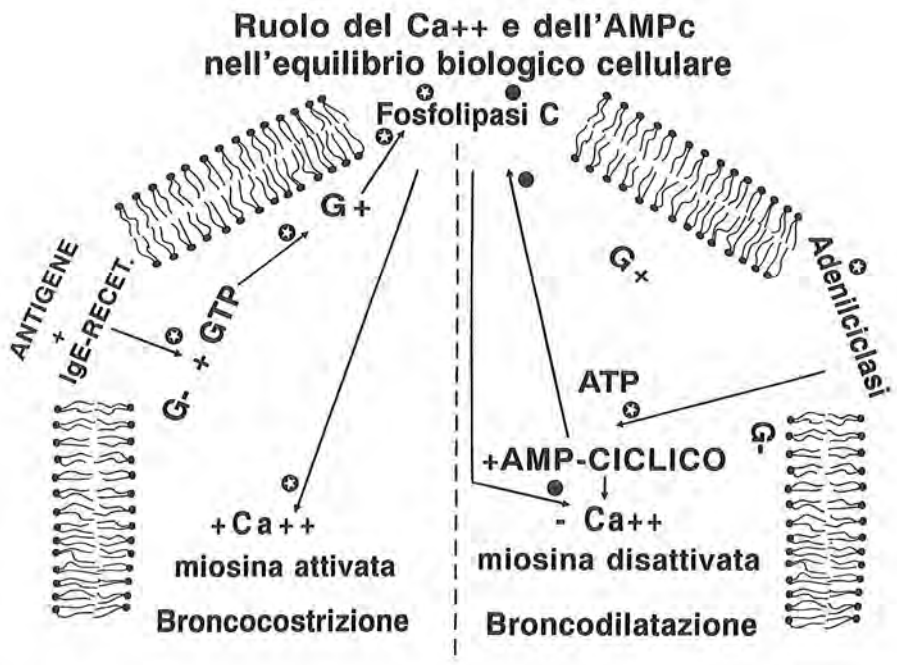

Fig. 1. - La stimolazione dell'antigene sulle immunoglobuline E recettoriali (IgE) provoca l'attivazione (✪) della fosfolipasi C, l'aumento (+) del Ca++, l'attivazione (✪) della proteina contrattile miosina che è responsabile della broncocostrizione.
Quando invece si determina, ad opera dell'adenilciclasi, un aumento (+) dell'AMP ciclico si deprime (●) la funzione della fosfolipasi C ed il contenuto del Ca++ citoplasmatico. La disattivazione (●) della miosina determina il rilasciamento della muscolatura liscia bronchiale con conseguente broncodilatazione.

aventi una lunga durata d'azione. È il caso ad esempio dell'eparina, delle perossidasi e delle superossido-dismutasi.

Gli effetti dei mediatori si manifestano nel giro di pochi minuti (ipersensibilità immediata) o dopo diverse ore (reazioni allergiche tardive). È quindi importante saper opportunamente scegliere quei farmaci che meglio si prestano ai bisogni contingenti del paziente.

Una semplice classificazione distingue prima i farmaci che bloccano il processo di degranulazione delle mast-cellule e poi quelli che interagiscono con i recettori cellulari impedendo così l'azione dei mediatori.

Tab. 1 - *I principali mediatori derivati dalle mast-cellule*

1) Mediatori preformati che vengono liberati rapidamente in condizioni fisiologiche.
- Istamina, fattori chemiotattici per eosinofili e interleuchina 6, chininogenasi, tumor necrosis factor-alfa o (TNF-α), endotelina 1, arilsulfatasi A, esoglicosidasi.

2) Mediatori formati durante il processo di degranulazione.
- Superossidi, Leucotrieni C4, D4, E4, e PGD2.

3) Fattore anafilattico generatore delle prostaglandine.
- Adenosina, bradichinina e fattore di attivazione delle piastrine (PAF).

4) Mediatori strettamente correlati con il granulo.
- Eparina, triptasi, chimasi, carbossipeptidasi, perossidasi superossido dismutasi, fattori infiammatori.

5) Citochine generate dopo l'attivazione.
- Interleuchine 1, 2, 3, 4, 5, 6, fattori stimolanti colonie per granulociti-macrofagi (GM-CSF), proteina infiammatoria macrofagica 1α ed 1β, TNF-α, fattore chemiotattico ed attivatore per i monociti.

A) Gli antidegranulanti

Alcuni cromoni, come il sodio cromoglicato o SCG ed il nedocromile, vengono indicati per il trattamento profilattico dell'asma di lieve entità. L'inibizione del processo di degranulazione, causato dalla stabilizzazione della membrana mastocitaria, blocca la normale liberazione dei mediatori chimici.

Il meccanismo d'azione di questi cromoni non è stato completamente definito. Numerose sono le ipotesi formulate, ma quelle che trovano maggior credito sono due:

A) Per «chiusura» dei canali del Ca++ si determina una carenza intracellulare di questo ione e ciò influisce negativamente sul processo di degranulazione mastocitaria. In particolare secondo alcuni ricercatori, il SCG attiverebbe mediante fosforilazione una proteina che normalmente svolge un ruolo importante nella chiusura dei canali del Ca++ impedendone così l'ingresso nella cellula.

B) Bisogna considerare inoltre che con l'inibizione dell'enzima fosfodiesterasi si ha anche l'aumento dell'AMPc cellulare. Ciò favori-

rebbe la disattivazione della miosina ed il conseguente rilasciamento della muscolatura liscia bronchiale. Tale azione sarebbe coadiuvata anche dal blocco dei processi energetici che sono necessari per la liberazione dei mediatori.

Infine il SCG, oltre a desensibilizzare i recettori vagali d'irritazione, ridurrebbe anche la liberazione del più importante mediatore: l'Istamina. Il SCG può indurre solo lievi effetti collaterali per cui può essere somministrato per lunghi periodi di tempo a scopo preventivo per via inalatoria (asma) o sotto forma di collirio e di soluzioni rinologiche (oculoriniti) o per via orale (allergie alimentari).

Il sodio nedocromile presenta un'azione analoga, ma è però più potente del SCG. Infatti previene sopratutto la crisi asmatica di tipo immediato ed in minor misura quella di tipo tardivo, svolgendo contemporaneamente una spiccata azione antiflogistica. La sua somministrazione anche se, prolungata nel tempo, determina la comparsa di lievi effetti collaterali.

Buoni risultati si hanno anche con l'impiego clinico del chetotifene che, oltre a possedere un azione antiistaminica anti-H1, esercita un'attività stabilizzante sulla membrana mastocitaria. Il farmaco, somministrato per via orale, viene impiegato anche nella prevenzione dell'asma bronchiale e nell'allergia alimentare. Il suo più rilevante effetto collaterale è rappresentato da una sedazione di varia intensità.

B) Istamina ed antiistaminici

Nella rinite allergica con l'attivazione della degranulazione mastocitaria si liberano vari mediatori tra cui il più importante è l'istamina. Questa amina biogena può legarsi a tre tipi diversi di recettori (H1, H2 e H3) che sono variamente distribuiti nell'organismo, producendo effetti fra loro diversi.

I recettori H1 sono accoppiati con la fosfolipasi C e la loro attivazione determina la sintesi di vari metaboliti e dell'InP3. La conseguente liberazione di Ca++ dai siti di deposito determina un'aumentata concentrazione intracellulare di tale ione; si ha così l'attivazione delle chinasi Ca++ dipendenti che inducono l'apertura dei canali del Ca++ favorendone la penetrazione all'interno della cellula. L'incremento del Ca++ stimola anche l'attivazione della miosina per cui si produce un intensa contrazione della muscolatura liscia. Le conseguenze più evi-

denti sono: la broncocostrizione, l'aumento della permeabilità vasale, la produzione di muco nasale, di prostaglandine e della chemiotassi dei neutrofili e degli eosinofili.

La stimolazione dei recettori H2 attiva invece l'adenilciclasi che induce la sintesi di AMPc e gli effetti predominanti sono il rilasciamento della muscolatura liscia bronchiale, aumento della permeabilità vasale, della secrezione acida, della produzione di muco nelle vie aeree e decremento dell'attività chemiotattica dei neutrofili e degli eosinofili.

L'interazione dell'istamina sui recettori H1 e H2 può produrre una vasodilatazione in cui esiste un delicato rapporto funzionale tra Ca++ ed AMPc.

La stimolazione degli H1, situati sulle cellule endoteliali vasali, determina dapprima un aumento del Ca++ intracellulare con attivazione della fosfolipasi A2 e produzione locale di un «fattore di rilassamento delle cellule endoteliali» o «EDFR». Questo metabolita, diffondendosi alle cellule muscolari liscie, attiva una guanilciclasi solubile che induce la formazione di Guanosin monofosfato ciclico (GMPc) che a sua volta, mediante la produzione di una proteinchinasi/GMPc – dipendente determina una diminuzione di Ca++ intracellulare.

Inoltre l'attivazione della fosfolipasi A2 favorisce il formarsi di prostaciclina PGI2, il cui effetto vasodilatatore si somma a quello prodotto sui vasi dall'istamina. Vi è infine anche la compartecipazione degli H2, la cui stimolazione induce produzione di AMPc e diminuzione del Ca++ intracellulare; l'effetto che si determina è un ulteriore rilassamento che potenzia i due precedentemente descritti (fig. 2).

I recettori H3 costituiscono invece una nuova classe di recettori istaminergici distinti dapprima come modulatori della sintesi e della liberazione di istamina. Sono localizzati, oltre che nel sistema nervoso centrale, anche negli apparati cardiovascolare, respiratorio e gastro-intestinale. Oggi si ritiene che i recettori H3 siano localizzati non solo nei neuroni istaminergici, ma anche nelle terminazioni nervose adrenergiche, colinergiche, dopaminergiche e nelle fibre sensitive.

Gli antiistaminici anti-H1 vengono da tempo impiegati nelle malattie di tipo allergico come la rinite, la congiuntivite e l'orticaria. Questi farmaci hanno una caratteristica strutturale simile a quella dell'istamina che antagonizzano competitivamente. Essi si legano solo sul recettore H1 impedendo così sia la sua stimolazione sia le reazioni biologiche conseguenti. Un antiistaminico ideale dovrebbe possedere un'elevata attività e selettività per gli H1, avere un rapido assorbimento, una pron-

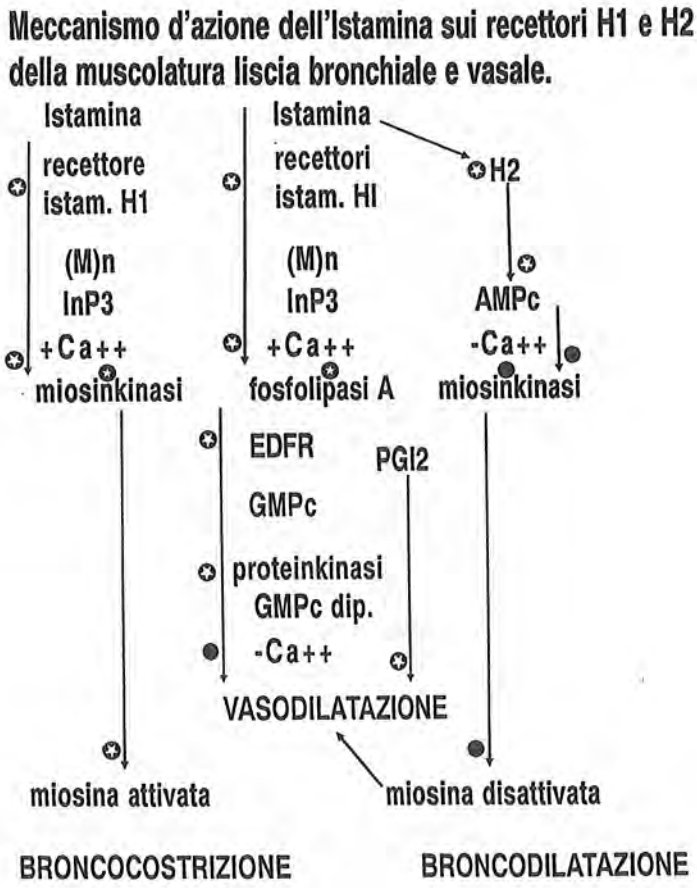

Fig. 2. - La broncocostrizione si determina per interazione dell'istamina sui recettori H1: per formazione di vari metaboliti (M)n e di inositol trifosfato (InP3)si ottiene un incremento (+) del Ca++ e la stimolazione (✪) della miosinkinasi che attiva la miosina. Se sono coinvolti i recettori H2 si ha un aumento (+) intracellulare di AMP ciclico a cui segue una diminuita concentrazione intracellulare di Ca++, la disattivazione (●) della miosinkinasi e della miosina con conseguente bronco e vasodilatazione.
La stimolazione dei recettori H1 endoteliali provoca anche l'attivazione (✪) della fosfolipasi A2, che libera un fattore di rilasciamento delle cellule endoteliali (EDFR) in grado di stimolare (✪) una proteinkinasi che riduce (–) il contenuto citoplasmatico di Ca++: l'effetto finale è rappresentato da un'intensa vasodilatazione potenziata anche dall'azione della prostaciclina PGI2.

ta azione ed una lunga emivita plasmatica.Inoltre dovrebbe essere sia privo di effetti collaterali sia incapace di potenziare l'attività dei farmaci sedativi e dell'alcool.

Gli antiistaminici che conosciamo oggi non posseggono tutte queste qualità, vengono perciò distinti a secondo delle loro caratteristiche in tre gruppi (tab. 2).

Nel primo sono compresi i più vecchi (difenidramina, clorfeniramina e prometazina) in cui il legame con il recettore è abbastanza labile. Di conseguenza l'istamina che viene successivamente liberata per degranulazione è in grado di superare il blocco spiazzando gli antagonisti dal sito recettoriale, ripristinando così tutta la sintomatologia allergica. Diviene quindi necessario aumentare il dosaggio, ma ciò provoca la comparsa di effetti collaterali come la sonnolenza e l'azione anticolinergica, effetti che indicano chiaramente il limite d'impiego di questi anti-H1.

Gli antiistaminici appartenenti al secondo gruppo, pur possedendo un legame più specifico e più stabile con il recettore H1 e quindi una maggior resistenza all'azione spiazzante dell'istamina, non costituiscono un sensibile miglioramento per quanto riguarda gli effetti collaterali.

Tab. 2 - *Antiistaminici utilizzati nella Rinite allergica*

Farmaco	*Effetti sedativi*	*Emivita plasmatica*	*Posologia giornaliera*
1ª Generazione			
Clorfeniramina	+++	Breve	12 mg × 3
Difenidramina	+++++	»	25 mg × 4
Piralamina	++++	»	25 mg × 2
2ª Generazione			
Clemastina	+++	Breve	1,34 mg × 2
3ª Generazione			
Acrivastina	+	1,8 ore	8 mg × 3
Astemizolo	+	9,5 giorni	10 mg dose unica
Cetirizina	+	11 ore	10 mg dose unica
Loratidina	+	8,3 ore	10 mg dose unica
Terfenadina	+	4-5 ore	60 mg × 2

Attualmente gli antiistaminici del terzo gruppo risultano più efficaci nella terapia delle malattie allergiche.

Infatti hanno un'intensa affinità e capacità di legame con il recettore istaminergico H1: posseggono una lunga emivita, sono privi di effetti collaterali colinergici e non inducono sedazione in quanto incapaci di superare la barriera emato-liquorale.

Il capostipite è la terfenadina, a cui sono seguiti molti altri antistaminici con caratteri simili come ad esempio l'astemizolo, la cetirizina, la loratidina e la levocabastina.

Con l'unica eccezione della levocabastina, usata topicamente per inalazione, tutti questi farmaci vengono somministrati per via orale e dopo circa 1-6 ore raggiungono la massima concentrazione sierica. La loro emivita plasmatica è assai variabile ed è correlata al composto utilizzato: 1-8 ore per l'acrivastina e 9.5 giorni per l'astemizolo. Tali valori dipendono dalle rispettive modalità di assorbimento, metabolizzazione epatica, legame proteico ed escrezione. In circolo la terfenadina, l'astemizolo, la loratidina e l'azelastina sono presenti in gran parte come metaboliti attivi, mentre la cetirizina viene scarsamente metabolizzata dal fegato e quindi si trova nel sangue e nell'urine in forma libera. Questi antiistaminici sono molto selettivi per il recettore H1 ed agiscono senza coinvolgere nella loro azione inibitoria i recettori muscarinici e α1-adrenergici, inoltre non danno tachifilassi nè tolleranza.

Alcuni antiistaminici come l'oxatomide, il chetotifene e l'astemizolo prevengono la degranulazione mastocitaria producendo un'azione stabilizzante di membrana. È stato dimostrato inoltre che questi farmaci possono essere utilizzati per lunghi periodi di tempo con effetti collaterali molto modesti. Con gli antiistaminici anti-H1 il controllo della sintomatologia della rinite e dell'oculorinite è pressochè completo, anche se non sono molto efficaci nell'ostruzione nasale. Sono inoltre impiegati nell'orticaria acuta e cronica, nella dermatite atopica e da contatto, nelle reazioni da punture d'insetti e nello shock anafilattico. Come antiasmatici vengono scarsamente utilizzati; come broncodilatatori vengono impiegati solo in associazione con prodotti più specifici come la teofillina ed i β2-agonisti.

Gli anti-H1 sono sconsigliati in gravidanza e nell'allattamento e nettamente controindicati negli epatopazienti in quanto la scarsa metabolizzazione epatica permette di raggiungere facilmente, anche con dosi normali, un sovradosaggio, le cui conseguenze più manifeste sono l'aritmia o la tachicardia.

C) I β2-AGONISTI

Nel trattamento dell'asma bronchiale si utilizzano i β2-agonisti che in genere presentano una conformazione strutturale simile a quella dell'adrenalina, il neuromediatore naturale del sistema nervoso periferico (SNP), che modula le risposte simpatiche sia sugli α-recettori che su quelli β1 e β2.

L'interazione dei β2-agonisti con i recettori specifici, presenti nell'organo effettore, induce una β2-stimolazione che, attivando l'enzima adenilciclasi, a sua volta catalizza la sintesi dell'Adenosin-monofosfato ciclico (AMPc) dall'Adenosin trifosfato (ATP). L'aumento intracellulare dell'AMPc determina, attraverso la pompa Na/K e quella specifica per il Ca++, una drastica riduzione del Ca++ citosolico ed il suo sequestro nei depositi intracellulariv (Fig.3).

Effetto degli agonisti ß2 adrenergici sull'equilibrio intracellulare del Ca++ e dell'AMPc.

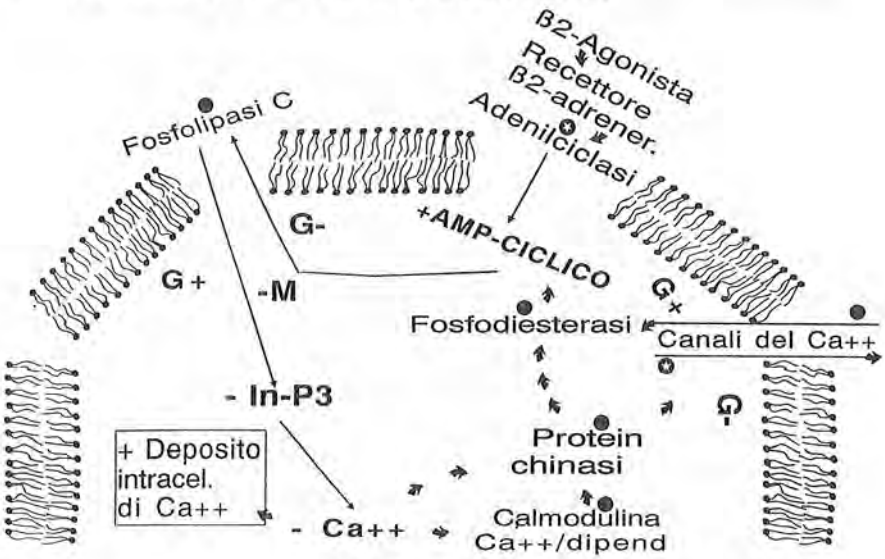

Fig. 3. - La stimolazione dei farmaci β2 agonisti provoca, mediante attivazione (✪) dell'adenilciclasi, un aumento citoplasmatico dell'AMP ciclico. Le conseguenze biologiche sono: una disattivazione (●) della fosfolipasi C, una diminuzione (–) del Ca++ per accumulo (+) nei depositi citoplasmatici ed arresto (●) del suo trasporto (●) lungo i canali del Ca++. Gli enzimi proteinkinasi, la calmodulina/Ca++ dip. e le fosfodiesterasi sono in gran parte disattivati (●). Nella brococostrizione asmatica tali effetti biologici provocano per rilasciamento della muscolatura liscia, un'intensa broncodilatazione.

Gli effetti che si producono, ad esempio, a livello delle vie aeree sono vari.

Il rilasciamento della muscolatura liscia bronchiale dipenderebbe da due meccanismi:

a) Con l'aumento intracellulare di AMPc viene inibita la fosforilazione Ca++/dipendente della miosina che viene così disattivata. Ciò determina nella fibrocellula muscolare liscia contratta un intenso rilasciamento, che nei bronchi caratterizza la broncodilatazione.

b) I β2-agonisti impediscono indirettamente la formazione dell'Inositol-trifosfato che normalmente provocherebbe la mobilizzazione del Ca++ dai depositi intracellulari e la stimolazione della miosinchinasi che attivando la miosina indurrebbe la contrazione nella muscolatura liscia bronchiale.

Attualmente disponiamo di molte molecole β2-selettive e quindi con minor rischio di effetti collaterali cardiaci (tab. 3).

Questi composti in genere non solo hanno una maggior durata d'azione (4-6 ore) ma possono anche essere assorbiti per via orale.

L'effetto clinico più appariscente è la risoluzione del broncospasmo. Parallelamente si verifica una notevole attenuazione della reattività bronchiale sia agli stimoli aspecifici (freddo, nebbia, esercizio fisico ecc.) sia agli stimoli specifici (allergeni ambientali) che dura circa quanto la broncodilatazione. L'effetto antireattivo aspecifico dipende in gran parte dall'inibizione del rilascio dei mediatori dalle pareti bronchiali sensibilizzate, mentre quello specifico sembra dovuto sopratutto alla capacità dei β2-stimolanti di ridurre la risposta dei recettori irritativi. Uno studio abbastanza recente rivela che l'epitelio bronchiale delle vie aeree centrali, a livello del quale questi elementi sensoriali presentano la massima concentrazione, è particolarmente ricco di β2-recettori.

I β2-stimolanti, nonostante la loro elevata attività antireattiva maggiore di quella di ogni altro farmaco antiasmatico, non riescono a sviluppare effetti antiflogistici di rilievo ed a deprimere stabilmente come i cortisonici, le capacità reattive delle pareti bronchiali infiammate.

I β2-stimolanti hanno un notevole effetto antitosse e mucocinetico, inoltre alleggeriscono il lavoro cardiaco attraverso la riduzione delle resistenze vascolari polmonari e cardiache.

I loro effetti collaterali sono rappresentati dai tremori muscolari, dovuti alla stimolazione dei β2-recettori presenti nei muscoli scheletrici, e dalla tachicardia spesso associata ad extrasistolia. Il loro principale svantaggio consiste però nella breve durata d'azione, per cui spesso è

Tab. 3 - *Farmaci β2-agonisti*

1) Catecolamine	Adrenalina Isoprenalina Rimiterolo	a breve durata d'azione (2-3 ore) non attivi per via orale
2) Resorcinolamine	Terbutalina Fenoferolo	maggior durata d'azione (4-6 ore) in parte anche attivi per via orale
3) Salinergici	Salbutamolo Salmefamolo Carbuterolo	come le Resorcinolamine
4) Derivati con buona biodisponibilità	Clenbuterolo Procaterolo Broxaterolo	molto resistenti all'attivazione enzimatica, epatica ed intestinale – per os anche a pochi μg.
5) Profarmaci	Bitolterolo Ibuterolo	inattivi come tali ma attivabili dalle esterasi bronchiali: brocodilatazione = 6 ore
6) Derivati «long acting»	Formoterolo Salmeterolo Bambuterolo	durata d'azione di circa 12 ore salmeterolo: attività antireattiva > 2 ore ed una buona attività antiinfiammatoria; 2 inalazioni ogni 12 ore; protezione del broncospasmo x 24 ore
7) Altri derivanti	Repreterolo Pirbuterolo Trimetochinolo Quinterenolo	caratteristiche simili ai precedenti

necessario associare altri farmaci per poter controllare gli attacchi d'asma notturni. In questi ultimi anni è stato sintetizzato un nuovo β2-agonista: il salmeterolo che per via inalatoria alla dose di 50 mg/2 volte al giorno, spesso in associazione con altri farmaci come i cortisonici, consente di ottenere una significativa riduzione della sintomatologia asmatica diurna e notturna e la normalizzazione della funzionalità respiratoria. Vi è quindi una minor necessità di ricorrere ai β2-agonisti a breve durata d'azione ed una sensibile riduzione dei risvegli notturni. In pratica la terapia con salmeterolo ha determinato un miglioramento delle qualità di vita del paziente asmatico. Il salmeterolo deve essere impie-

gato nella terapia a lungo termine per la prevenzione del broncospasmo in pazienti con ostruzione bronchiale reversibile di età maggiore di 12 anni. Questo farmaco può essere utilizzato da solo, ma i migliori risultati si ottengono associandolo a steroidi antiinfiammatori assunti per via inalatoria o sistemica. Si deve però ricordare che il salmeterolo non va utilizzato nell'attacco asmatico acuto nè può sostituire la terapia steroidea.

La farmacologia clinica prescrive una terapia che è diversa a secondo della gravità della broncocostrizione asmatica.

Infatti nel broncospasmo occasionale o da sforzo i β2-agonisti vengono usati da soli, mentre negli attacchi accessionali notturni si preferisce un β2-stimolante a rilascio controllato associato con un teofillinico ritardo. Invece nel broncospasmo continuo i β2 agonisti devono essere associati o ad anticolinergici per via inalatoria o a teofillinici ritardo. L'effetto spasmolitico può essere ulteriormente rinforzato assumendo i cortisonici per via inalatoria. Infine nello stato asmatico grave, che rappresenta la condizione peggiore nell'evoluzione dell'asma, i β2-agonisti vengono somministrati per inalazione e contemporaneamente si somministrano teofillinici, cortisonici per via parenterale insieme all'ossigenoterapia.

D) Gli atropino-simili

Anche i farmaci atropino-simili potrebbero essere impiegati nell'attacco asmatico per indurre broncodilatazione. Infatti legandosi al recettore muscarinico impediscono la comparsa della broncocostrizione conseguente alla liberazione di acetilcolina prodotta durante la stimolazione vagale parasimpatica. Infatti la sua interazione con il recettore colinergico M induce l'attivazione della fosfolipasi C e l'inibizione dell'adenilciclasi con conseguente aumento del Ca++ e diminuzione dell'AMP ciclico. La difficoltà dell'impiego di questi farmaci è però data dalla presenza del recettore muscarinico in altri distretti dell'organismo e, per parziale assorbimento, potrebbero insorgere facilmente gravi effetti collaterali (tachicardia, midriasi, ritenzione urinaria, eccitamento o stato confusionale).

È possibile utilizzare solo l'ipratropium bromuro o l'ossitropium bromuro o l'ossifenomio bromuro cioè farmaci anticolinergici che somministrati per via inalatoria non sono in grado di superare le barrie-

re mucose bronchiali e di conseguenza non si hanno le tossicità precedentemente citate. Questi farmaci da soli non sono in grado di combattere l'attacco asmatico essendo privi di attività antireattiva specifica e aspecifica. È necessario quindi associarli con i β2-agonisti, di cui riducono la posologia e conseguentemente i fastidiosi effetti collaterali.

E) Teofillina e derivati

Il medico dispone ancora di un altro gruppo di farmaci in grado di antagonizzare la broncocostrizione. La teofillina, presentante la struttura tipica delle metil-xantine, ed i suoi derivati aminofillina, difillina, enprofillina e pentossifillina inducono infatti broncodilatazione secondo un meccanismo complesso (tab. 4).

Per diversi anni si era ritenuto che la teofillina inibisse l'enzima fosfodiesterasi, di conseguenza l'AMPc, non essendo più distrutto, si poteva accumulare nel citoplasma favorendo sia un accumulo di Ca++ nei siti di deposito sia la sua fuoriuscita attraverso i canali ad esso preposti. Questa ipotesi suggestiva rese plausibile l'interazione sinergica dei teofillinici con i, β2-agonisti, in quanto il blocco della fosfodiesterasi enzima catabolizzante l'AMPc e la stimolazione, β2-dipendente della sintesi di AMPc potevano produrre un potenziamento dell'effetto spasmolitico antiasmatico. In realtà con questa associazione si ottiene solo un'azione di tipo addittivo. Inoltre con le normali posologie si hanno

Tab. 4 - *Metil-xantine e derivati*

Sostanza	*Emivita pasmatica adulto/ore*	*Potenza stimata*
1) Teofillina	7.7	1
2) Caffeina	6	0.2
3) Difillina	2.1	0.1
4) Etofillina	4.1	0.14
5) Acefillina	8	0
6) Bamifillina	20.5	3
7) Enprofillina	2	5

concentrazioni ematiche troppo piccole per inibire efficacemente le fosfodiesterasi e infine un potente antifosfodiesterasico come la papaverina ha scarse capacità broncodilatatrici.

Attualmente sembra più probabile un meccanismo antiadenosinico. Infatti l'adenosina che si si forma come ultimo prodotto di degradazione dall'AMPc, è in grado di *attivare od inibire i recettori che regolano l'adenilciclasi.*

Nei bronchi degli asmatici vi è una prevalenza funzionale dei recettori adenosinici A2, pertanto l'inalazione o l'aumentata concentrazione plasmatica di adenosina favoriscono la broncocostrizione indotta dagli allergeni.

L'adenosina e la teofillina sono molecole strutturalmente simili e la teofillina inibisce in modo competitivo i recettori per l'adenosina. Si determina così il rilasciamento della fibrocellula muscolare liscia e quindi la broncodilatazione (fig. 4).

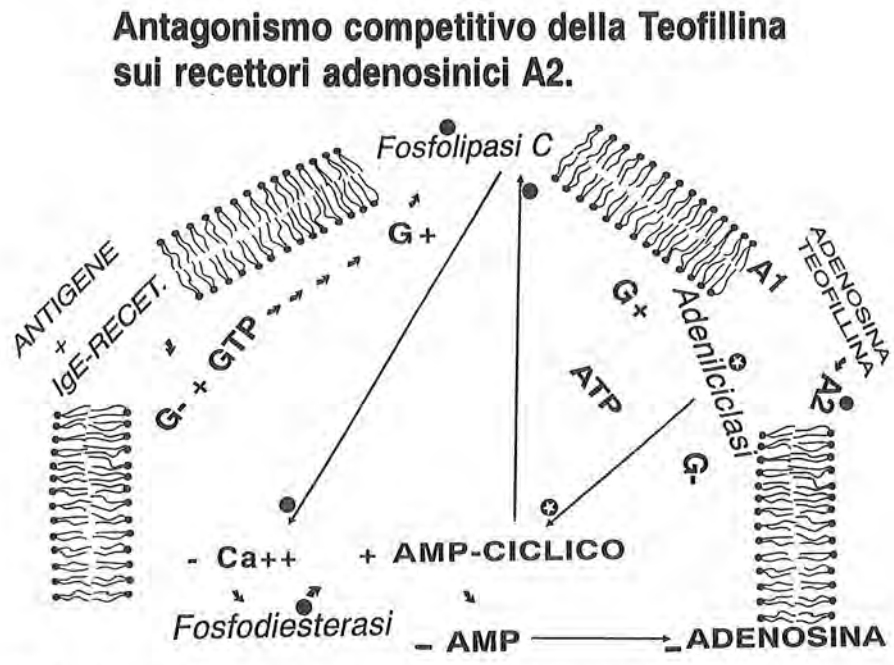

Fig. 4. - La teofillina, inibendo (●) i recettori A2 adenosinici, favorisce l'attivazione (✪) dell'adenilciclasi e l'aumento (+) dell'AMP ciclico che disattiva (●) gli enzimi fosfolipasi C e fosfodiesterasi con ridotta (–) formazione di adenosina, che compartecipa alla broncocostrizione asmatica.

Questo meccanismo d'azione è oggetto ancora di discussione dato che l'Enprofillina, un derivato teofillinico, possiede scarsa azione anti-adenosinica, sebbene abbia un'attività broncodilatatrice più potente della teofillina.

L'efficacia di questa metil-xantina è indiscussa, però il margine di sicurezza è relativamente limitato: *la concentrazione plasmatica terapeutica minima è di 6-10, μg/ml, mentre sintomi inacettabili di tossicità compaiono quando si raggiunge o si supera la concentrazione di 20 μg/ml.*

La tossicità iniziale presenta insonnia ed eccitazione, questi sintomi possono poi progredire sino ad un lieve delirio. Sono frequenti disturbi sensoriali, tensione e tremore muscolare, tachicardia ed extra-sistoli. Si può avere a carico del SNC una intensa tossicità caratterizzata da gravi convulsioni.

La terapia con teofillina inizia di solito con 16 mg/Kg/die corrispondenti a circa 400 mg al giorno per un massimo di 3 giorni; successivamente il dosaggio viene aumentato a 18-22 mg/Kg/die (cioè pari a 800 mg al giorno), quindi prima di mettere in atto un ulteriore aggiustamento farmacologico si consiglia di effettuare il dosaggio della concentrazione plasmatica di teofillina.

L'efficacia della teofillina è indiscussa e con un'inalazione integrativa di β2-agonisti si ottengono buoni risultati nella maggioranza dei pazienti con asma cronico da moderato a grave.

F) Ca++ antagonisti

Dato che nella broncocostrizione abbiamo in precedenza dimostrato che il Ca++ svolge un ruolo biologico fondamentale, sono stati condotti numerosi studi atti a valutare un possibile effetto broncodilatatore ed antireattivo dei Ca++ antagonisti. I risultati ottenuti sono stati in generale poco soddisfacenti tanto da ritenere questi farmaci privi di effetto broncodilatatore. Ciò è dovuto al fatto che la muscolatura liscia bronchiale utilizza in prevalenza Ca++ endocellulare.

G) Cortisonici

Il trattamento di fondo dell'asma bronchiale può essere meglio ottenuto attraverso l'impiego di farmaci cortisonici utilizzati da soli o in associazione con altri broncodilatatori. Per comprendere bene il loro

meccanismo d'azione bisogna ricordare che a livello cellulare le IgE recettoriali, gli agenti fisici e chimici e gli ormoni attivano i recettori legati alla membrana plasmatica, i quali sono accoppiati con le proteine G regolatrici dell'azione enzimatica. Ciò determina la reazione funzionale della fosfolipasi C e quindi la penetrazione di Ca++ e la sintesi di calmodulina. Questo aumentato afflusso perturbando la membrana attiva la fosfolipasi A2 che, idrolizzando i fosfolipidi della membrana stessa o quelli esogeni, forma acido arachidonico. Ad opera delle cicloossigenasi, con passaggi molecolari successivi si originano le prostaglandine, mentre ad opera delle lipoossigenasi si forma un'altra serie successiva di molecole da cui, per ultimo, si ha una miscela di vari leucotrieni C4, D4, F4, nota da tempo come SRS-A o sostanza a lenta reazione dell'anafilassi (fig. 5). Questi leucotrieni svolgono infatti un ruolo importantissimo nella broncocostrizione e nella produzione di muco.

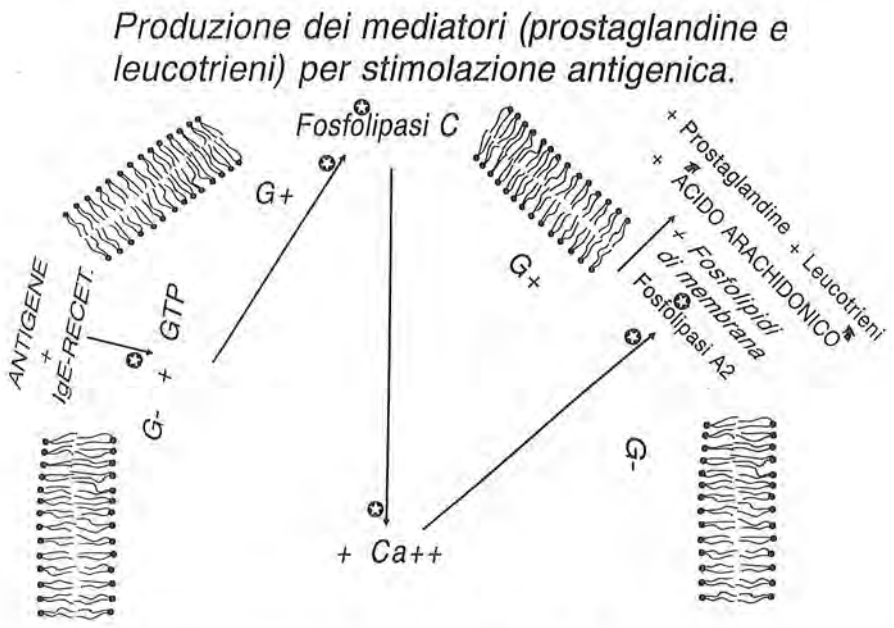

Fig. 5. - L'interazione dell'antigene con IgE-recet. attiva (✪) sequenzialmente: le proteine G (+), la fosfolipasi C e la fosfolipasi A2. L'attivazione di quest'ultimo enzima determina la trasformazione dei fosfolipidi di membrana in acido arachidonico e poi di molti metaboliti che, per strade diverse, origineranno le prostaglandine ed i leucotrieni.

Quando si somministrano i cortisonici, essi penetrano nel citoplasma e si legano ad alcuni recettori specifici ad alta affinità. L'interazione steroide-recettore attiva il recettore stesso. Il complesso penetra nel nucleo e si fissa su di un accettore nucleare. Il legame con la cromatina nucleare dereprime la trascrizione o la regolazione post trascrizionale della sintesi dell'RNA. Si originano così RNA messaggeri che inducono la formazione di proteine effettrici specifiche per l'attività glicocorticoide. Una di queste è la lipocortina che inibisce l'azione della fosfolipasi A2 ed ostacola così la produzione di acido arachidonico ed in definitiva si interferisce sia la sintesi delle prostaglandine che quella dei leucotrieni (fig. 6).

I cortisonici possono inibire la proliferazione e l'attivazione delle cellule infiammate ed inoltre, nelle cellule resistenti, sono in grado di ripristinare la risposta dei β2-recettori della muscolatura liscia bronchiale mediante attivazione della trascrizione del gene del β2-recettore od inibizione dei processi di desensibilizzazione sui β2-recettori.

I corticosteroidi per via orale o parenterale sono i farmaci più efficaci disponibili per trattare le crisi acute dell'asma che non rispondono ai broncodilatatori (tab. 5). Anche quando le esacerbazioni acute rispondono ai broncodilatatori, molti clinici trattano i pazienti in fase di miglioramento con corticosteroidi orali per 8-10 giorni. Ciò miglio-

Tab. 5 - *Comparazione tra i valori dei principali parametri farmacologici dei glicocorticoidi*

Steroidi	*Attività antiinfiammatoria*	*Attività sulla ritenzione salina*	*Emivita plasmatica (min)*	*Emitiva biologica (h)*	*Dosi orali equivalenti (mg)*
Idrocortisone	1	1	90	8-12	20
Prednisone	35	8	90	12-24	5
Prednisolone	4	8	>200	12-36	5
Metilprednisolone	5	8	>200	12-36	4
Triamcinolone	5	0	>200	12-36	4
Desametasone	30	0	>200	36-54	75
Betametasone	25	0	>200	36-54	6
Deflazacort	3-4	2	90-120	24-48	6
Cloprednol	7-8	0	90-120	16-24	25

Meccanismo d'azione degli Steroidi ed influenza della formazione di Lipocortina sulla diminuizione di acido arachidonico, prostaglandine e leucotrieni.

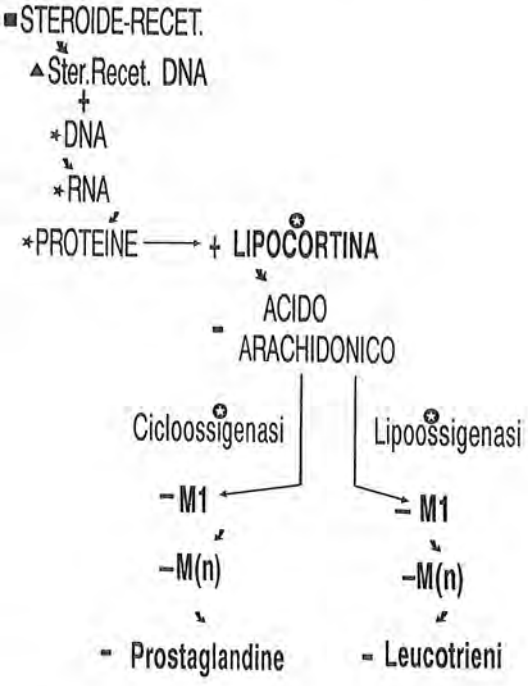

Fig. 6. - Gli steroidi si legano dapprima con un recettore citoplasmatico (■) e poi con un altro recettore situato sulla cromatina nucleare (▲). Il DNA (★), l'RNA (★) risultano modificati: si formano così proteine diverse tra cui la lipocortina la cui attivazione (✪) riduce (–) il formarsi dell'acido arachidonico. Gli enzimi cicloossigenasi e lipoossigenasi, avendo minor ac. arachidonico a disposizione, determinano una ridotta (–) formazione di metaboliti M1, M(n), di prostaglandine e di leucotrieni.

ra le recidive, ma va ricordato che l'uso prolungato di corticosteroidi orali può provocare intolleranza al glucosio, aumento sia ponderale sia della pressione arteriosa. Altri effetti collaterali gravi sono la demineralizzazione ossea e l'immunodepressione. Bisogna inoltre ricordare che nella sintomatologia acuta di asma refrattario ai broncodilatatori la ri-

sposta che si può ottenere con prednisone è tardiva, mentre con l'impiego di cortisonici sotto forma di areosol si hanno risultati più efficaci e più rapidi. Va ricordato inoltre che è controindicato l'uso dei farmaci antinfiammatori a struttura non steroidea, dato che essi, bloccando la cicloossigenasi e quindi le prostaglandine, permettono una maggior trasformazione dell'acido arachidonico nei leucotrieni responsabili di molte manifestazioni di tipo allergico come la broncocostrizione.

Bibliografia

Le pubblicazioni ed i libri scientifici, utilizzati come fonte d'informazione, in questo articolo sono i seguenti:

1. Gilman A.G., *G-proteins: transducers of receptor-generated signals*, «Annu. Rev. Biochem.» LVI, 1987, 615-649.
2. Gilman A.G., *G-proteins and regulation of adenyl cyclase*, «Y.A.M.A.» CCLXII, 1989, 1819-1825.
3. Berridge M.J., *Inositol-trisphosphate and diacylglycerol: two interacting secon messengers*, «Annu. Rev. Biochem.» LVI, 1987, 159-193.
4. Majerns P.W., *Inositol-phosphate Biochemistry*, «Annu. Rev. Biochem.» LXI, 1992, 225-250.
5. Hanson P.I. and Schulman H., *Neuronal Ca++/calmoduline-dependent kinases*, «Annu. Rev. Biochem» LXI, 1992, 559-601.
6. Cunha-Melo J.R., *et al., The kinetics of phosphoinoside hydrolysis in rat basophilic leukemia (RBL-2H3) cells varies with the type of IgE receptor cross-linking agent used*, «J. Biol. Chem.» CCLXII, 1987, 11455-11463.
7. Kamm K.E. and Stull J.T., *The function of myosin and myosin light chain kinases phosphorilation in smooth muscle*, «Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.» XXV, 1985, 593-620.
8. Pratt W.B., *Trasformation of glucocorticoid and progesterone receptors to the DNA-binding state*, «J. Cell. Biochem.» XXXV, 1987, 51-68.

1. Goodmann Gilmann A., Rall T.W., Nies A.S., Taylor P., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, VIII Edition, 1990, *passim* Pergamon Press, Inc.
2. Börje Uvnäs (ed.), *Histamine and Histamine Antagonists*, XCVII, 1991, *passim*, Berlin-New York, Springer-Verlag.
3. Szekeres L. (ed.), *Adrenergic Activators and Inhibitors*, LIV/1, 1980, *passim* Berlin-New York, Springer-Verlag.
4. Szekeres L. (ed.), *Adrenergic Activators and Inhibitors*, LIV/2, 1981, *passim* Berlin-New York, Springer-Verlag.
5. de Weck A.L. and Bundgaard H. (eds.), *Allergic Reactions to Drugs*, LXIII, 1983, passim, Berlin-New-York, Springer-Verlag.

Attilio Zanca

I CORTICOSTEROIDI TOPICI NELLA CURA DI DERMOPATIE ALLERGICHE

Esistono buoni lavori sui corticosteroidi per uso topico, ai quali è lecito rimandare per informazioni dettagliate sull'argomento (1, 2, 3, 4, 5, 6). Per la presente comunicazione, che ha solo lo scopo di un rapido aggiornamento, mi sono servito anche di questi contributi.

La terapia locale con preparati corticosteroidei è iniziata negli anni Cinquanta con l'idrocortisone e fu subito giudicata con grande favore per gli indubbi vantaggi ottenuti se paragonata alle terapie topiche antieczematose delle epoche precedenti.

Il cortisone e l'idrocortisone svolgono, com'è noto, attività antiinfiammatoria (attività glucocorticoide) e sodioritentiva (attività mineralcorticoide). La fig. 1 mostra la struttura dello scheletro steroideo e quelle del cortisone e dell'idrocortisone.

Si tratta di quattro anelli, tre dei quali, A, B e C, esatomici e uno, D, pentatomico, che costituiscono lo scheletro comune a tutti gli steroidi corticosurrenali e che, convenzionalmente, vengono rappresentati su un piano, vale a dire a due dimensioni. L'orientamento dei vari gruppi chimici connessi al sistema steroideo è in relazione stretta con l'attività biologica. I gruppi chimici che si proiettano al di sopra del piano dello steroide, come, ad esempio, i gruppi metilici in C18 e C19 e il gruppo ossidrilico in C11, si designano come β e la loro connessione al sistema ad anelli è espressa da legami a linea continua. Il gruppo ossidrilico in C17 si proietta sotto il piano steroideo e si indica come α : la sua connessione al l'anello è mostrata da una linea tratteggiata. I doppi legami sono indicati con il simbolo Δ. Secondo questi simboli convenzionali l'idrocortisone, ad esempio, è denominato 11 β - 17 α - 21 - triidrossi - Δ^4 - pregnene - 3,20 dione (7).

Un passo avanti nella terapia cortisonica sistemica fu compiuto con

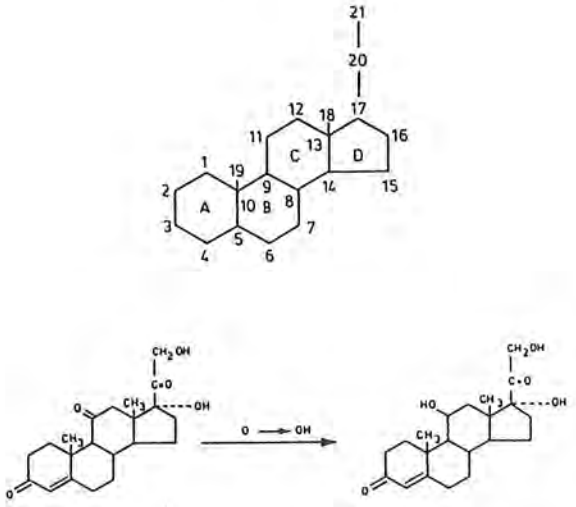

Fig. 1. - In alto: scheletro steroideo.
In basso: a sinistra, struttura del cortisone; a destra struttura dell'idrocortisone.

l'introduzione di un doppio legame fra C1 e C2 con cui si otteneva una diminuzione degli effetti mineralcorticoidi senza compromettere quelli antiinfiammatori. L'introduzione di questo doppio legame nella molecola del cortisone dava luogo al prednisone; quella effettuata nella molecola dell'idrocortisone dava luogo al prednisolone In seguito, partendo da queste ultime molecole, furono realizzati numerosi preparati di sintesi allo scopo, per lo più, di aumentare la potenza antiinfiammatoria.

In generale l'alogenizzazione, soprattutto con fluoro, in posizione C6 α e/o in posizione C9 α nell'anello B e l'esterificazione in posizione C16, C17, C21 nell'anello D fecero aumentare notevolmente l'efficacia dei corticosteroidi. Si ottennero così il triamcinolone, il desametasone e il betametasone. Ci si accorse, però, che all'aumento della potenza corrispondeva un aumento dell'assorbimento transcutaneo e, di conseguenza, degli effetti collaterali.

Gli studi successivi, pertanto, furono orientati verso la ricerca di una molecola dotata della migliore attività antiinfiammatoria e dei minori effetti secondari.

Bisogna precisare che l'efficacia complessiva di un corticosteroide topico dipende dalla sua potenza intrinseca, ma anche dalla capacità

di diffusione attraverso lo strato corneo. Questa capacità aumenta se si esaltano le caratteristiche di *lipofilia*, dato che le molecole lipofiliche attraversano più rapidamente lo strato corneo, normalmente ricco di lipidi provenienti sia dal sebo sia dal processo di trasformazione dei cheratinociti in cellule cornee. L'aumento della lipofilia di una molecola si può ottenere «mascherando» gruppi OH per esterificazione nelle posizioni C17 e C21 con acidi grassi o con il gruppo acetonide o con altri gruppi. Ad esempio, in uno dei più recenti steroidi ammessi alla prescrizione, il metilprednisolone aceponato (fig. 2), la lipofilia è aumentata tramite residui di acido propionico ed acetico in C17 e C21. In un altro steroide alogenato con cloro, di recente introduzione, il mometasone furoato (fig. 3), l'esterificazione in posizione C17 è ottenuta con una struttura ciclizzata, il gruppo furoato.

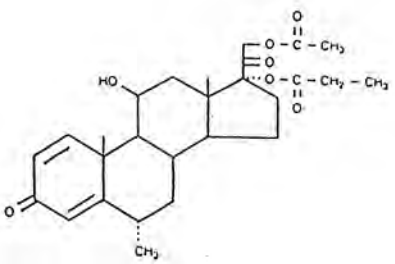

Fig. 2. - Struttura del metilprednisolone aceponato.

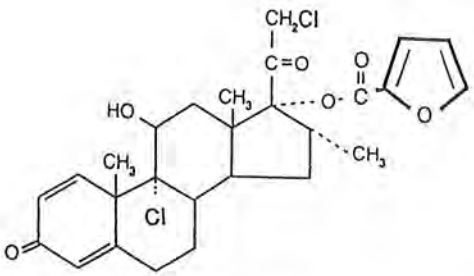

Fig. 3. - Struttura del mometasone furoato. Sono messi in evidenza sia i gruppi Cl sia il gruppo furoato.

Effetto «reservoir» e tachifilassi

Vickers (8) ha dimostrato nel 1963 che, dopo l'applicazione di uno steroide sulla pelle, si forma rapidamente nello strato corneo una riserva, un serbatoio del preparato (effetto «reservoir») con passaggio continuo di quest'ultimo negli strati cutanei più profondi. La durata dell'effetto «reservoir» è di 4-14 giorni e la durata più lunga è indotta dai corticosteroidi fluorurati. Non v'è dubbio che il serbatoio sia localizzato nello strato corneo, dato che lo stesso non è dimostrabile in seguito a distruzione di quello strato.

Du Vivier e Stoughton (9) hanno segnalato, nel 1975, il fenomeno della tachifilassi per i corticosteroidi, ossia dell'insorgenza di tolleranza acuta all'azione vasocostrittrice da essi esercitata. Il fenomeno si manifesta dopo applicazione ripetuta dello steroide: l'entità della vasocostrizione diminuisce progressivamente fino ad esaurirsi in 72-96 ore. L'attività vasocostrittrice ricompare dopo una sospensione di circa 4 giorni. Più lo steroide è potente, più intensa è la vasocostrizione e più precoce è l'insorgenza del fenomeno della tachifilassi.

Valutazione di efficacia

Per la valutazione preclinica dell'efficacia di un corticosteroide ci si avvale di alcuni tests, il più noto dei quali è quello appena citato di vasocostrizione, proposto nel 1962 da McKenzie e Stoughton (10), che si basa sulla diversa entità della vasocostrizione indotta su cute integra dall'applicazione del preparato, rilevata visivamente come «sbiancamento». Al fine di valutare meglio il fenomeno è stato proposto di provocare, prima dell'applicazione dello steroide, un'irritazione cutanea tramite stripping successivi dello strato corneo effettuati con nastro adesivo. La capacità vasocostrittrice è studiata meglio con la spettrofotometria e la flussimetria laser doppler (11).

Per studiare l'attività antiinfiammatoria e antiproliferativa si effettuano anche altri tests come quelli dell'eritema indotto con UV-B, con pirogeni (ad esempio, liposaccaride della *Salmonella abortus equii*), quello all'olio di croton, quello su placca psoriasica. Molto usato in modelli animali è il test di atrofogenicità, che oltre che valutare l'effetto antiproliferativo, serve a misurare l'assottigliamento cutaneo e la formazione di teleangectasie indotti, come effetti secondari, dallo steroide. Ci

si serve, allo scopo, di un apparecchio per ultrasuoni e di uno stereomicroscopio. Esistono buoni studi d'assieme da cui si possono ricavare notizie più ampie su tutti i tests nominati e su altri (12).

Effetti farmacologici

Come è stato appena detto a proposito dei tests di valutazione di efficacia, l'applicazione sulla cute dei corticosteroidi induce alcuni fenomeni quali vasocostrizione, riduzione dell'infiammazione e diminuzione delle mitosi dei cheratinociti (effetto antiproliferativo). Questi fenomeni sono dovuti all'inibizione della sintesi e del rilascio delle citochine infiammatorie. Le citochine sono molecole peptidiche prodotte da diversi tipi cellulari che, agendo su recettori specifici delle cellule bersaglio, mediano una vasta serie di fenomeni biologici. Rimandando a lavori specifici sull'argomento (13, 14) per notizie aggiornate e dettagliate, qui basterà ricordare che nella pelle la sorgente principale di citochine sono i cheratinociti, ma sorgenti sono anche le cellule di Langherans, i fibroblasti, le cellule endoteliali, i macrofagi e le cellule infiammatorie di provenienza ematica infiltranti la cute ossia linfociti e polimorfonucleati. Si conoscono molte citochine, quali le interleuchine (IL-1, IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10), il Tumor necrosis factor alfa (TNF-α), l'interferone gamma (IFN-γ) e svariati fattori di crescita emopoietici e non. Le citochine sono prodotte in risposta a stimoli svariati: esogeni (UV-B, apteni come il nichel, prodotti batterici) ed endogeni (induzione della sintesi di citochine da parte di altre citochine).

IL-1, IL-6 e TNF-α sono i principali mediatori dell'infiammazione a livello cutaneo, promuovendo vasodilatazione, attivazione e richiamo di linfociti T e polimorfonucleati, attivazione di cellule di Langherans e di fibroblasti, proliferazione dei cheratinociti, liberazione di prostaglandine e leucotrieni.

Barton e collaboratori (15) hanno di mostrato che il mometasone furoato è un inibitore assai potente della sintesi e del rilascio delle principali citochine infiammatorie, più potente di altri corticosteroidi quali betametasone (fosfato, valerato, dipropionato), beclometasone dipropionato, desametasone, idrocortisone. Si tratta di ricerche *in vitro* utilizzanti colture di cellule leucemiche murine e macrofagi peritoneali di topi.

Classificazione

Gli steroidi si classificano secondo classi di potenza. Fra le varie classificazioni via via proposte, alcune comprendenti anche 7 classi (6), mi è sembrata di pratica utilità quella che compare alla tabella A e che distingue quattro classi ossia corticosteroidi di potenza minima, di potenza poco elevata, di potenza media e di potenza massima.

Tab. A - *Classificazione dei corticosteroidi topici secondo la potenza*

Potenza minima	*Potenza poco elevata*
Idrocortisone (alcool o acetano 0,1-1%)	Fluocortin butilestere 0,75% Clobetasone butirrato 0,05% Flumetasone privalato 0,02% Fluocinolone acetonide 0,01%
Potenza media	
Alcinonide 0,1% Alclometasone dipropionato 0,1% Beclometasone dipropionato 0,025% Betametasone dipropionato 0,05% Betametasone valerato 0,1% Budesonide 0,025% Desossimetasone 0,25% Diflucortolone valerato 0,1% Diflorasone diacetato 0,05% Fluocinolone acetonide 0,025% Fluocinonide 0,05% Fluocortolone 0,5%	Idrocortisone butirrato 0,1% Metalprednisolone aceponato 0,1% Mometasone furoato 0,1% Triamcinolone acetonide 0,1%
	Potenza massima
	Clobetasolo propionato 0,05% Diflucortolone valerato 0,3%

Tutte le classificazioni hanno valore approssimativo e soltanto indicativo. Anche i confini fra una classe e l'altra sono indicativi bastando, ad esempio, variazioni della concentrazione per valicarli. Fra i più potenti corticosteroidi topici si annoverano il clobetasolo (fig. 4) e il diflucortolone valerato 0,3% (fig. 5). Quest'ultimo alla concentrazione di 0,1% è considerato, invece, di potenza media. Anche il metilprednisolone aceponato e il mometasone furoato, che sono i due ultimi steroidi ammessi alla prescrizione in Italia, sono di potenza media.

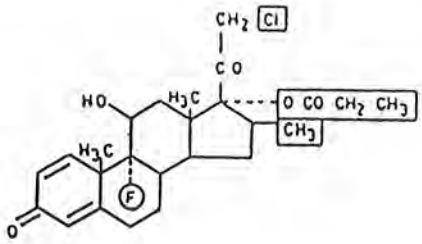

Fig. 4. - Struttura del clobetasolo.

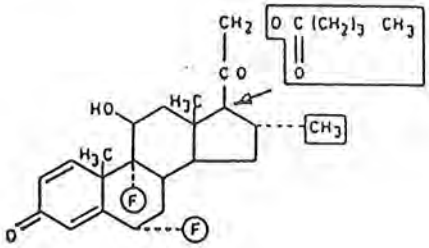

Fig. 5. - Struttura del diflucortolone valerato.

Le classificazioni sono, però, di aiuto nella scelta del corticosteroide, dopo un'attenta valutazione dell'estensione, sede e fase della dermatosi, età del soggetto e tipo di veicolo da consigliare (in crema, pomata, unguento, lozione). La scelta sarà fatta in particolare sulla base del *coefficiente terapeutico* dello steroide, vale a dire del rapporto fra la sua potenza ed i suoi effetti collaterali: più alto è questo rapporto, migliore è la tollerabilità.

Fatte le debite riserve circa le sperimentazioni condotte su casistiche numericamente limitate, segnalo che da uno studio di confronto fra metilprednisolone aceponato e mometasone furoato (16) sarebbe risultato un migliore indice terapeutico del primo dei due steroidi, che avrebbe provocato minori effetti indesiderati locali. Si deve ricordare che altri studi hanno messo in evidenza un modesto effetto atrofogeno esercitato dal mometasone furoato, paragonabile a quello ottenibile con idrocortisone (17, 18) e comunque considerevolmente minore rispetto agli steroidi fluorurati (19).

Assorbimento

Gli steroidi sono assorbiti diversamente dalle varie aree cutanee. Nella fig. 6 sono riportate al centro le diverse intensità di assorbimento: scroto e angolo della mandibola sono le aree di maggior assorbimento; discreto quello del cuoio capelluto, della fronte e delle ascelle; minimo l'assorbimento delle superfici palmo-plantari, dei gomiti e delle ginocchia.

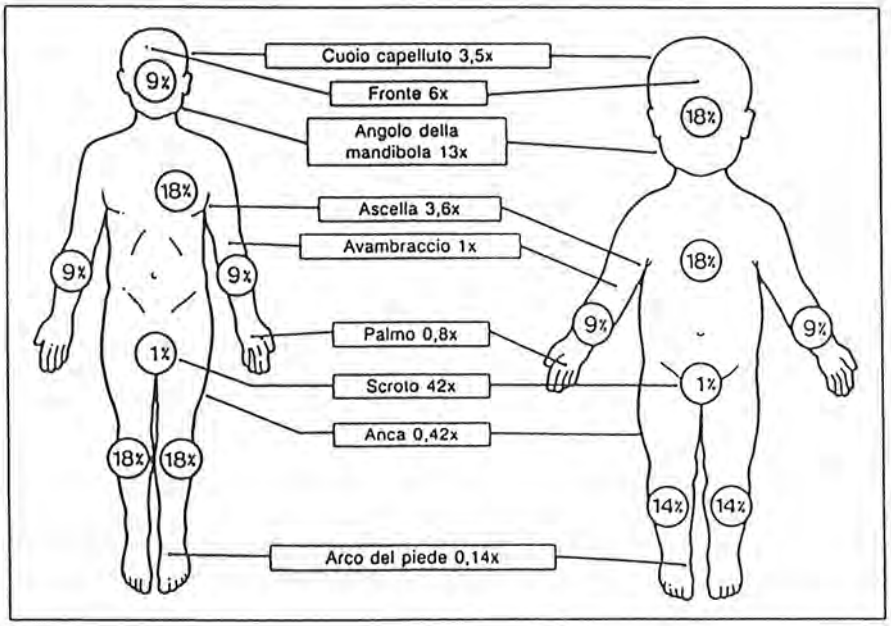

Fig. 6. - Al centro: diverse intensità di assorbimento.
Ai lati: estensione delle superfici cutanee dell'adulto e del bambino.
(Da: *Corticosteroidi topici in dermatologia*, a cura di C. Pelfini, «Chron. Dermatol.», suppl. 1, 1981).

Ai lati è riportata l'estensione delle superfici cutanee dell'adulto e del bambino calcolata con la regola del 9, utile, com'è noto, per il calcolo della superficie cutanea ustionata. Come è stato rilevato (5), nel bambino, rispetto all'adulto, sono diverse le aree di elevato assorbimento (la superficie del volto è più estesa nel bambino) e di minore assor-

bimento (la superficie degli arti inferiori è più estesa nell'adulto). Il bambino, inoltre, relativamente al peso, ha una superficie cutanea più ampia di quella dell'adulto, fattore che può essere alla base di un maggiore assorbimento e spiegare i più numerosi effetti sistemici nell'infanzia.

Effetti collaterali da assorbimento sistemico

Come risulta dalla tabella B, si distinguono effetti collaterali da iperdosaggio e da sospensione brusca di un trattamento con steroidi topici. Il verificarsi di queste situazioni può dipendere da uso errato dei corticosteroidi o può essere favorito da alcuni fattori, come la fluorurazione dello steroide, l'applicazione sotto medicazione occlusiva e l'impiego di steroidi su larghe superfici di cute ammalata. Talora la brusca sospensione di un trattamento locale protratto e su ampie superfici cutanee può dar luogo ad una sindrome di Addison. Eccezionale è l'ipertensione endocranica benigna che può insorgere in bambini dopo la sospensione di applicazioni topiche di steroidi.

Tab. B - *Effetti collaterali da assorbimento sistemico di corticosteroidi topici*

Secondari ad iperdosaggio	*Secondari a sospensione brusca*
Sistemici	
Sindrome di Cushing	Crisi addisoniana
Atrofia sottocutanea e muscolare	Ipertensione endocranica benigna (in bambini)
Arresto della crescita (in bambini)	
Necrosi asettica della testa del femore (solo in adulti)	
Edema generalizzato	
Glaucoma	
Isolata alterazione del metabolismo glicidico	
Cutanei	
Acne steroidea	Rebound
Sriae distensae	
Atrofia cutanea	
Ipertricosi	

Di tutti quelli elencati nella tabella B la sindrome di Cushing è praticamente il solo effetto collaterale da iperdosaggio che si può osservare con una certa, limitata frequenza. Per lo più si rileva nel bambino associata a ritardo della crescita, mentre nell'adulto è eccezionale. È da tenere presente anche il glaucoma, mentre sono sporadiche le segnalazioni di ritenzione sodica, iperglicemia ed eosinofilopenia. Eccezionali gli altri effetti collaterali da iperdosaggio. Quelli cutanei da assorbimento sistemico, ossia acne steroidea, *striae distensae*, atrofia, ipertricosi sono gli stessi che si possono verificare per azione diretta locale dei corticosteroidi. Però acne, ipertricosi e *striae*, quando secondarie ad assorbimento sistemico, possono insorgere a distanza dalle sedi di applicazione del topico.

Effetti collaterali locali

Sono elencati nella tabella C. Il più frequente è l'atrofia, che insorge soprattutto dopo uso di steroidi potenti e che è favorita dal diverso assorbimento a livello delle diverse aree cutanee e dall'età. Indotta dall'azione antimitotica, vasocostrittrice e antimetabolica degli steroidi, insorge dopo mesi (almeno due) o anni di terapia topica L'atrofia diffusa si può osservare più spesso al volto, alle pieghe inguinali e alla regione anogenitale: la cute è sottile, anelastica, traslucida e lascia trasparire teleangectasie. Sono possibili porpora, ematomi e pseudocicatrici stellari.

Tab. C - *Effetti collaterali locali da corticosteroidi topici*

Atrofia cutanea diffusa	Discromie (ipocromia; ipercromia rara)
Atrofia localizzata	Dermatiti da contatto (irritante; allergica)
Atrofia distrettuale massiva	Granuloma gluteale infantile
Striae distensae	Fenomeno di rebound
Effetti su infezioni cutanee (peggioramento; superinfezione; patomorfosi)	Aggravamento ulcerazioni cutanee
Effetti collaterali al volto (facies steroidea; rosacea steroidea; peggioramento di rosacea preesistente; dermatite periorale; acne steroidea; peggioramento di acne preesistente; ipertricosi)	Complicanze oftalmologiche (rari glaucoma, cataratta)

Si può verificare un'atrofia localizzata a seguito di trattamento prolungato, più facilmente in occlusiva, di zone cutanee circoscritte. In casi particolarmente severi possono essere coinvolti anche i tessuti sottocutanei (atrofia distrettuale massiva).

Istologicamente si osserva riduzione spiccata del numero degli strati di cellule epidermiche e appiattimento delle papille dermiche L'atrofia dermica è dovuta a diminuita sintesi del collageno e della sostanza fondamentale.

La maggior parte delle forme di atrofia regrediscono, sia pure lentamente in non pochi casi, con la sospensione della corticoterapia topica. Permangono indefinitamente, invece, le *striae distensae* (dapprima di colore violetto e poi biancastre), che si possono osservare soprattutto alle pieghe ascellari e inguinali, più spesso nel periodo prepubere.

Il potere proinfettivo (soprattutto per azione immunodepressiva) esercitato dagli steroidi spiega l'eventuale insorgenza di superinfezioni (da *Candida albicans* o da stafiloeocchi), specialmente a seguito di medicazioni occlusive, o l'aggravamento di esistenti infezioni virali, batteriche o micotiche. Gli steroidi topici possono alterare l'aspetto morfologico di dermatosi infettive fino a impedirne il riconoscimento. Questo fenomeno di patomorfosi è stato più volte segnalato in casi di dermatofizia (*tinea incognito*).

Il volto, come è stato già detto, è un'area di buon assorbimento di steroidi e, per questo, è sede frequente di effetti collaterali. Questi sono successivi spesso ad uso indiscriminato di steroidi topici, anche a scopo cosmetico, per problemi cutanei di scarsa entità, specie da parte di donne. Si può verificare aggravamento di acne o di rosacea preesistenti o insorgenza *ex novo* di queste dermatosi (acne steroidea e dermatite rosaceiforme o rosacea steroidea). Applicazioni protratte di steroidi potenti possono dar luogo, in non pochi casi, alla cosiddetta *facies steroidea* con eritrosi, teleangectasie, atrofia e ipertricosi, a cui può seguire, ad esempio, il suddetto quadro di dermatite rosaceiforme.

In donne, per uso scorretto di steroidi fluorurati, non è rara l'insorgenza della cosiddetta dermatite periorale, costituita da elementi papulo-pustolosi, su sfondo eritematoso e secco, disseminati intorno alla bocca. È possibile l'estensione del processo al centro del volto e alle zone palpebrali. La dermatite regredisce lentamente dopo la sospensione dello steroide, con la somministrazione sistemica, prolungata di tetraciclina.

Ipertricosi di solito reversibile, anche se dopo qualche mese dalla so-

spensione del farmaco, si può manifestare come quadro isolato, specialmente al volto di donne a seguito di applicazioni protratte di steroidi potenti. Per lo più è reversibile anche l'ipocromia che talora può osservarsi in sede di applicazione di corticosteroidi topici.

Anche se più spesso si tratta di sensibilizzazione ad antibiotici associati agli steroidi o a conservanti o ad eccipienti, la dermatite allergica da contatto con numerose molecole di steroidi è più frequente di quanto si potrebbe ritenere. È possibile anche la dermatite irritativa, successiva, per lo più, ad uso non corretto delle formulazioni di steroidi topici: ad esempio, impiego di unguenti su manifestazioni cutanee umide.

Il granuloma gluteo infantile si osserva in infanti trattati con steroidi fluorurati per dermatosi della regione coperta dal pannolino. L'occlusione esercitata da quest'ultimo e la superinfezione microbico-micotica sostengono un ruolo patogenetico importante. Le lesioni sono nodulari, pseudotumorali,bruno-violacee, indolenti, per lo più ai glutei, ma possibili anche alla radice delle cosce, al pube e ai genitali.

Tutti i corticosteroidi possono essere responsabili del fenomeno di *rebound* ossia di una sindrome da brusca interruzione di applicazioni prolungate. Questo fenomeno, raro come effetto secondario ad assorbimento sistemico, è abbastanza frequente in caso di medicazioni topiche. Dopo pochi giorni dalla sospensione del farmaco, in sede di preesistente dermatite compaiono edema, fenomeni pustolosi e desquamativi con dolore e bruciore. Questo complesso va a risoluzione in qualche settimana. Non poche volte il quadro descritto si innesta su cute arrossata, assottigliata, urente e, se al volto, con eruzione rosaceiforme.

Per azione anticicatrizzante legata all'effetto antiproliferativo, i corticosteroidi topici applicati su lesioni ulcerose ne determinano l'aggravamento.

Sono rare le complicanze oftalmologiche (glaucoma, cataratta) insorgenti a seguito di applicazioni di steroidi alle palpebre.

Indicazioni terapeutiche e principi generali di trattamento

Le *indicazioni* dei corticosteroidi topici in dermatologia sono numerose. Mi limito ad accennare a quelle d'interesse allergologico.

La dermatite da contatto, allergica o irritativa, risponde favorevolmente e in tempi brevi a steroidi di media potenza. Ovviamente è indispensabile la ricerca dell'agente sensibilizzante specifico.

Per la dermatite atopica di lieve entità sono indicati corticosteroidi di bassa potenza. Nelle forme croniche gravi, con prurito ostinato e lichenificazione, oltre al trattamento generale del caso, sono consigliabili gli steroidi potenti per periodi molto brevi, che saranno sostituiti da altri di potenza inferiore, una volta ottenuto il risultato, alternandoli preferibilmente con topici emollienti o con le basi degli stessi steroidi.

La *scelta dello steroide* dipende da vari fattori: tipo, estensione, sede della dermatosi, età del paziente. In generale gli steroidi potenti *non* devono essere applicati su ampie superfici cutanee, per tempi prolungati, soprattutto nei bambini. Non devono essere applicati nemmeno sulle mucose e sulle zone di maggior assorbimento, quali il viso e le pieghe, per il più facile rischio di complicanze locali e sistemiche. Però un trattamento breve con steroide forte è preferibile ad uno prolungato con steroide meno attivo. Gli steroidi potenti sono consigliabili per le dermatosi delle regioni palmo-plantari e per quelle lichenificate.

È sempre meglio, in caso di terapia protratta, ridurre gradualmente le applicazioni, evitando la sospensione brusca.

La *scelta dell'eccipiente* dipende dalla sede e dal tipo di dermatosi. Per quelle delle zone pelose si preferiscono le lozioni. Le creme (emulsioni O/A) sono indicate per la cura di dermatosi acute essudanti e per quelle delle pieghe, mentre le creme grasse (emulsioni A/O) e gli unguenti (eccipienti di soli grassi), che facilitano la penetrazione degli steroidi, servono per il trattamento di lesioni secche, subacute o croniche. L'accettabilità da parte dei pazienti è buona per le creme e può essere meno buona per le creme grasse e per gli unguenti.

Il semplice bendaggio di cotone aumenta la penetrazione intracutanea degli steroidi topici, penetrazione che la medicazione occlusiva sotto film plastico aumenta da 10 a 100 volte, con ovvio incremento del rischio di effetti collaterali locali e sistemici.

Gli eccipienti grassi e i corticosteroidi forti giustificano un minor ricorso alle medicazioni occlusive, che, comunque, vanno riservate, per brevi periodi, alle dermatosi fortemente lichenificate e poco estese.

Funzionano da medicazione occlusiva anche bendaggi spessi, cerotti, indumenti di filati sintetici, pannolini e mutandine impermeabili.

Come è stato detto bene (5), caratteristica negativa di tutte le terapie locali, compresa quella con corticosteroidi, è la mancanza di precise istruzioni al paziente circa *il tempo di impiego e la quantità da utilizzare in grammi di prodotto*. Per quanto riguarda uno steroide potente, come il clobetasolo, si consiglia di non superare, nell'adulto, la dose di 25 g alla

settimana e dosi proporzionalmente inferiori nel bambino. È opportuno che nell'adulto non si superino i 30-60 g delle preparazioni a base di budesonide. Questo vale anche per altri steroidi di media potenza. Con i nuovi steroidi, quali il metilprednisolone aceponato ed il mometasone furoato sembra giustificata la singola medicazione quotidiana.

Le *associazioni* tra steroidi ed altri farmaci, quali antibiotici, antimicotici, acido salicilico, attualmente sono meno raccomandate rispetto al passato. Gli agenti antiinfettivi (soprattutto la neomicina) possono essere sensibilizzanti e indurre la comparsa di dermatite allergica da contatto. In caso di dermatiti eczematose microbizzate è preferibile la somministrazione sistemica dell'antibiotico. Sembra appropriata, anche secondo l'esperienza personale, l'uso dell'associazione cortisonico-antimicotico (imidazolico) soltanto per il trattamento iniziale di dermatofizie e candidosi cutanee con forte componente infiammatoria, passando al più presto ai soli antimicotici topici. È indispensabile *sempre* porre con esattezza la diagnosi. Sembra appropriata anche l'associazione di corticosteroide e acido salicilico: questo, oltre che essere antimicrobico e antimicotico, svolge attività cheratolitica facilitando la penetrazione dello steroide nella cute.

Bibliografia

1. «Corticosteroidi topici in dermatologia», a cura di Pelfini C., volume monografico di «Chron. Dermat.», suppl. 1, 1981, (Atti XX Congr. A.D.O.I.).
2. Polano M.K., *Corticosteroids for topical use*, «Topical skin therapeutics», Edinburgh, Churchill Livingstone, 1984, 101-139.
3. Meneghini C.L., Angelini G., *Dermatologia, Terapia topica*, «Glucocorticoidi in medicina», a cura di C. Zanussi, Milano, Masson Italia, 1987, 99-116.
4. Allegra F., Pelfini G., Vergallo G., «I glucocorticoidi in dermatologia», Faenza, C.E.I. I., 1989.
5. Pelfini C., *Usiamo correttamente gli steroidi topici?*, «Argomenti di dermatologia», vol. 1°, 1, 1992, 41-50.
6. Stoughton R.B., Cornell R.C., *Corticosteroids*, «Dermatology in general medicine», a cura di T. B. Fitzpatrick *et al.*, II, New York, McGraw-Hill, 1993, 2846-2850.
7. Goodman Gilman A., Goodman L.S. *et al.*, «Le basi farmacologiche della terapia», ed. it. sulla VI americana, Bologna, Editoriale Grasso, 1982, 1572.
8. Vickers C.H.F., *Existence of reservoir in the stratum corneum*, «Arch. Dermatol.», 88, 1963, 20 ss.
9. Du Vivier A., Stoughton R.B., *Tachyphylaxis to the action of topically applied corticosteroids*, «Arch. Dermatol.», 111, 1975, 581 ss.

10. McKenzie S.W., Stoughton R.B., *Method for comparing percutaneous absorbtion of steroids*, «Arch. Dermatol.», 86, 1962, 608-610.

11. Andersen P., Milioni K., Maibach H., *Cutaneous corticosteroid vasoconstriction assay: reflectance spectroscopic and laser doppler flowmetric study*, «Brit J. Dermatol.» 128, 1993, 660-665.

12. Di Nardo A., Kecskes H., Gassmueller J., «Metodi sperimentali per la valutazione dei farmaci topici», Schering S.p.A., (pubblicazione fuori commercio senza dati tipografici).

13. Stingl G. *et al.*, *The epidermis: an immunologic microenvironment*, «Dermatology in general medicine», a cura di T. B. Fitzpatrick *et al.*, I, New York, McGraw-Hill, 1993, 172-197.

14. Zambruno G., Bianchi B., Giannetti A., *Le citochine epidermiche*, «Giorn. Ital. Dermatol. Venereol.», 129, suppl. 1, n. 5, maggio 1994.

15. Barton B.E. *et al.*, *Cytokine inhibition by a novel steroid, mometasone furoate*, «Immunopharmac., Immunotoxicol.», 13, 1991, 251-261.

16. Kecskes H. *et al.*, *Comparison of the local and systemic side effects of methylprednisolone aceponate and mometasone furoate applied as ointments with equal antiinflammatory activity*, «J. Amer. Acad. Dermatol.», 29, 1993, 576-580.

17. Katz H.I. *et al.*, *Mometasone furoate ointment 0,1% vs. hydrocortisone ointment 1,0% in psoriasis*, «Int. J. Dermatol.», 28, 1989, 342-344.

18. Katz H.I. *et al.*, *In vivo model to assay the atrophogenicity of topical steroids*, «Am. Acad. Dermatol., 47th Annual Meeting», december 3-8, Washington DC 1988.

19. Kelly J.W. *et al.*, *Safety and efficacy of mometasone furoate cream in the treatment of steroid responsive dermatoses*, «Australas. J. Dermatol.», 32, 1991, 85, 91.

INDICE

Programma . . . . . p. V

Presentazione VII

Introduzione di Attilio Zanca 1

Giovanni Lattuada - Francesca Corsini, *Diagnostica delle allergopatie* 5

Luigi Gobio Casali, *Allergia e intolleranza alimentare ad espressione gastroenterologica in ambito pediatrico* 17

Ciro Gallo - Giuseppe Vighi - Claudio Ortolani, *Le reazioni avverse agli alimenti* 35

Mario Zanca, *L'immunoterapia specifica* 47

Mario Castelli, *Meccanismo d'azione dei principali farmaci antiallergici* 61

Attilio Zanca, *I corticosteroidi topici nella cura di dermopatie allergiche* 83

Finito di stampare nel mese di gennaio 1996
dalla TIBERGRAPH s.r.l. - Città di Castello (PG)

ISBN 88 222 4370 6

