

C. ZANUSSI

METODOLOGIA  
DIAGNOSTICA  
IN MEDICINA INTERNA

UTET

© 1999 Unione Tipografico-Editrice Torinese  
corso Raffaello, 28 - 10125 Torino

Sito Internet Utet: [www.utet.com](http://www.utet.com)  
e-mail: [utet@utet.com](mailto:utet@utet.com)

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale, con qualsiasi mezzo (compresi i microfilm e le copie fotostatiche), sono riservati per tutti i Paesi.

L'Editore potrà concedere a pagamento l'autorizzazione a riprodurre una porzione non superiore a un decimo del presente volume e fino a un massimo di settantacinque pagine.

Le richieste di riproduzione vanno inoltrate all'Associazione Italiana per i Diritti di Riproduzione delle Opere dell'Ingegno (AIDRO), via delle Erbe, 2 - 20121 Milano  
Tel. e Fax 02/809506

Edizione: Lucca - Torino

Impaginazione: Finotello - Borgo S. Dalmazzo (CN)

Stampa: La Fotocromo Emiliana - Osteria Grande (BO)

ISBN 88-02-05324-3

## INTRODUZIONE

Le malattie allergiche costituiscono un gruppo di affezioni che riguardano diversi organi ed apparati ma che, condividendo il meccanismo patogenetico IgE-mediato, possono essere considerate come un'entità nosologica ben definita ed omogenea.

Gli aspetti clinici dipendono dal rilascio di mediatori dell'infiammazione da mastociti e basofili che esplicano, oltre all'azione immediata di vasopermeabilizzazione, vasodilatazione e costrizione della muscolatura liscia, un'azione di attivazione e reclutamento di cellule che condizionano l'evolvere ed il prevalere di specifici quadri sintomatologici.

Quindi, se il rilascio di istamina, leucotrieni, prostaglandine, ecc., determina una reazione acuta caratteristica ad esempio dello shock anafilattico, l'attivazione ed il richiamo degli eosinofili determinano il cronicizzarsi della reazione allergica nell'asmatico (Figg. 10.1, 10.2 e 10.3). Inoltre se il mastocita risulta la cellula chiave delle reazioni di tipo immediato, il basofilo sembra maggiormente coinvolto nelle reazioni ritardate che costituiscono quelle clinicamente più rilevanti. Il contatto ripetuto

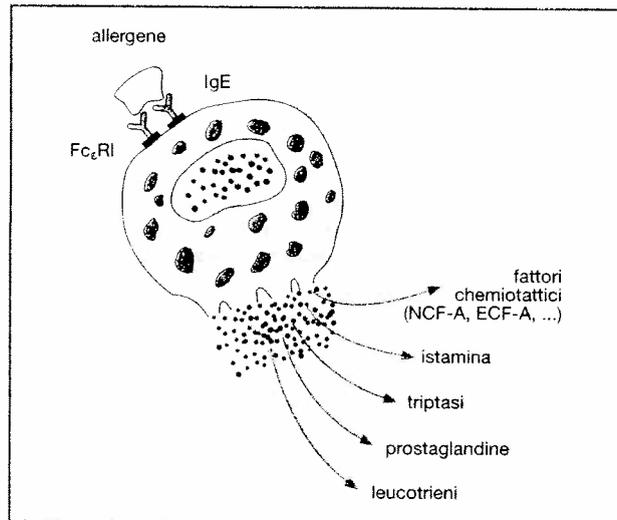


Fig. 10.2 - Degranolazione del mastocita: il legame a ponte tra allergene e due molecole contigue di IgE specifiche fissate alla superficie cellulare tramite il recettore ad alta affinità ( $Fc_{\epsilon}RI$ ) induce l'attivazione dell'AMPc e dei canali del calcio con liberazione dei mediatori preformati contenuti nei granuli citoplasmatici e sintesi di mediatori neoformati dai fosfolipidi di membrana.

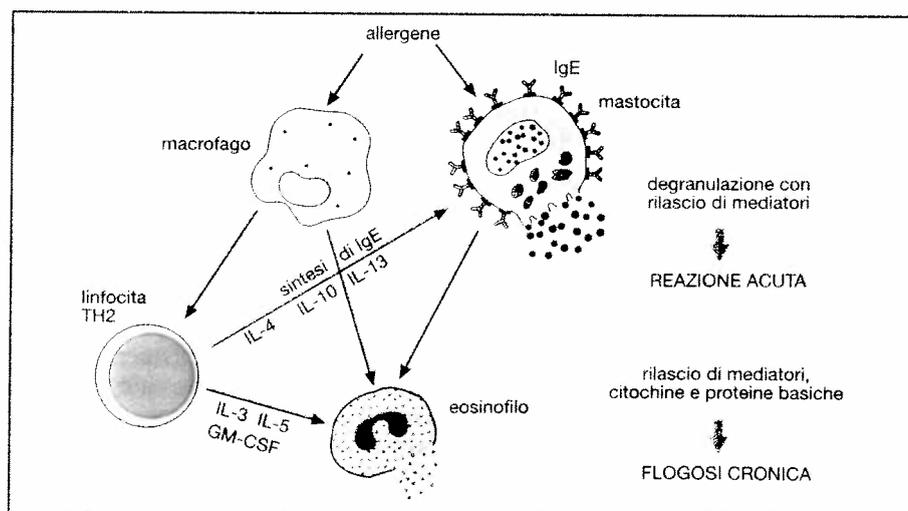


Fig. 10.1 - Rappresentazione schematica degli eventi sottostanti alla reazione acuta e alla flogosi cronica IgE-mediata.

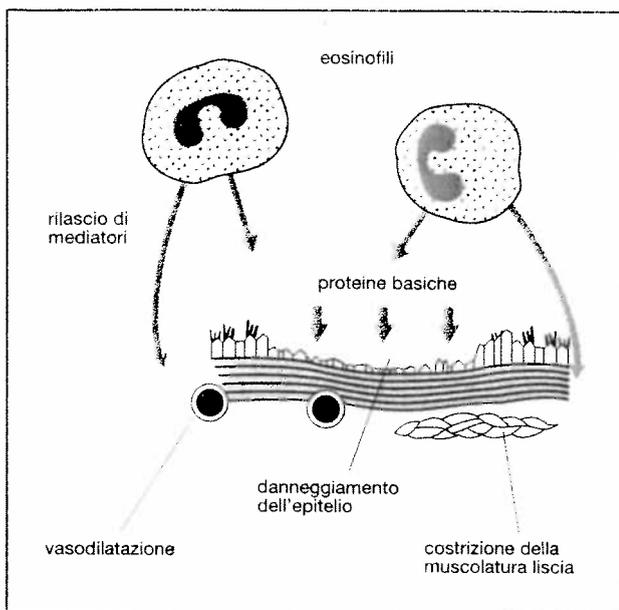


Fig. 10.3 – Effetti degli eosinofili sulla mucosa delle vie respiratorie: i danni più gravi, che possono arrivare alla distruzione con “denudamento” delle terminazioni nervose, sono causati dalle proteine basiche (ECP, MBP, EPO, EDN).

e continuo con un determinato allergene sembra poi condizionare l'attivazione dei linfociti T che stimolerebbero ulteriormente la sintesi di IgE ed il richiamo di eosinofili.

L'evidenziazione di linfociti del tipo *Th1* e *Th2*, anche nell'uomo oltre che nel topo, avrebbe definitivamente confermato l'importanza delle citochine prodotte dai *Th2* quali *IL-4*, *IL-5* ed *IL-13* nella regolazione della sintesi delle IgE ed indirettamente quindi anche di questo tipo di cellule nel processo allergico in generale. In questo quadro di complesse interazioni cellulari la *predisposizione d'organo*, in alcuni casi geneticamente determinata, sostiene anch'essa un ruolo importante determinando il coinvolgimento dei singoli organi bersaglio e quindi l'estrinsecazione clinica dell'allergia in presentazioni di tipo respiratorio (rinocongiuntivite, asma), cutaneo (orticaria/angioedema, dermatite), gastrointestinale, o generalizzato come accade nell'anafilassi.

## METODI DI INDAGINE

La *diagnosi* delle malattie allergiche si basa sul confronto tra i risultati dei test allergologici, volti ad evidenziare in vivo ed in vitro gli anticorpi IgE specifici per i vari allergeni, ed i dati anamnestici quali emergono dalla storia clinica del paziente o dalla documentazione medica delle reazioni allergiche. Il rilievo della storia clinica varia in relazione agli allergeni in causa e questo condi-

ziona una diversa sensibilità e specificità dei test diagnostici. Si andrà così dal caso degli allergeni inalanti, per cui il riscontro di IgE specifiche è quasi di per sé diagnostico data l'alta correlazione tra positività ai pollini e presenza di sintomi clinici, a quelli dell'allergia al veleno degli Imenotteri o ai farmaci in cui i test positivi acquistano un significato clinico solo in presenza di una chiara anamnesi di reazione allergica.

I test attualmente disponibili sono rappresentati da *test in vivo*, quali cutireazioni (prick test, intradermo-reazioni, test epicutanei) ed eventuali *test di provocazione*, e da *test in vitro* per il dosaggio, eseguibile con varie metodologie, degli anticorpi IgE specifici. La scelta dell'uno piuttosto che dell'altro si basa su un'ampia serie di fattori ma in linea generale è *consigliabile iniziare con l'esecuzione di test cutanei* per un pannello standard di allergeni e riservare il dosaggio di IgE specifiche ai casi in cui il risultato sia non del tutto probatorio.

La diagnosi di certezza di allergia deve condurre all'identificazione dell'allergene responsabile e alla sua eliminazione o limitazione.

Questo provvedimento risulta in grado di agire non solo sulla sintomatologia del paziente, ma anche sulla storia naturale dell'allergopatia, dato che l'assenza di esposizione all'agente responsabile comporta una modificazione della risposta immunologica. Se l'eliminazione dell'allergene non risulta possibile, deve essere operata una scelta terapeutica mirata considerando nel singolo paziente le opzioni più adeguate tra le varie possibilità offerte dalla farmacologia e, nei casi in cui trovi indicazione, la terapia iposensibilizzante specifica.

I principali metodi di indagine sono illustrati nel testo:

- cutireazioni, vedi pagina 365;
- RAST, vedi pagine 365, 382;
- prick by prick, vedi pagine 378, 381;
- patch test, vedi pagina 375;
- test di tolleranza, vedi pagina 383;
- test di funzionalità respiratoria, vedi pagine 116, 369;
- test alla metacolina, vedi pagina 370.

## RINOCONGIUNTIVITE

### Definizione

La rinite allergica è un'affezione infiammatoria della mucosa nasale che si verifica in risposta ad una serie di allergeni ambientali, nella maggior parte dei casi per contatto respiratorio e solo raramente per introduzione orale (alimenti, farmaci) o parenterale (farmaci). Molto frequentemente la rinite si accompagna a sintomi oculari e ciò giustifica la definizione nosografica di rinocongiuntivite. La *sintomatologia* è l'espressione clinica degli effetti sulla mucosa nasale e congiuntivale dei mediatori della *flogosi allergica*, liberati in seguito alla reazione IgE-mediata tra l'allergene, a cui il paziente è sensibilizzato, e

gli anticorpi IgE specifici adesi alla superficie delle cellule effettrici (mastociti, basofili).

**Frequenza.** Nella popolazione generale viene stimata tra il 10 e il 20% negli Stati Uniti d'America e in circa il 15% in Europa, dove l'8% dei casi di rinite è di tipo perenne, il 6% sia stagionale che perenne e il 2% solo stagionale.

**Sesso ed età.** La rinocongiuntivite allergica risulta interessare in ugual misura i due sessi, ma colpisce prevalentemente gli adolescenti e i giovani adulti con una prevalenza massima compresa tra i 15 e i 25 anni in Inghilterra e intorno ai 24 anni negli Stati Uniti.

Risulta più comune nelle aree urbanizzate che in quelle rurali (75% contro 25% negli Stati Uniti), probabilmente a causa dell'effetto adiuvante sulla sensibilizzazione allergica esercitato da alcuni inquinanti e specialmente dal particolato di motore diesel, dato peraltro non confermato da studi recenti.

### Valutazione clinica

I sintomi della rinocongiuntivite allergica sono rappresentati per la componente nasale da: *a) rinorrea, prurito nasale, starnutazione e ostruzione nasale*; per quella congiuntivale da: *b) lacrimazione, prurito oculare, iperemia e chemosi*. Nelle riniti stagionali questi sintomi sono variamente associati tra loro, mentre nelle *forme perenni* l'accumulo locale di cellule infiammatorie, dovuto alla continua esposizione all'allergene responsabile, conduce ad una prevalenza dell'*ostruzione nasale*. Situazioni particolarmente prolungate danneggiano la mucosa e i recettori nervosi (iposmia, anosmia) o provocano risposte tissutali iperergiche (ipertrofia dei turbinati, poliposi nasale).

### Approccio diagnostico

#### Criteri clinici

La diagnosi di rinocongiuntivite allergica si basa sull'esame obiettivo, su un'anamnesi dettagliata e sulla sua correlazione con i risultati dei test allergologici volti a dimostrare la sensibilizzazione IgE.

L'*esame obiettivo* mostra una mucosa nasale pallida, una congiuntiva iperemica e una secrezione acquosa o mucosa. La facies nel bambino può essere di tipo adenoidico e si può osservare una linea trasversale sul naso determinata dalle continue compressioni manuali a causa del prurito.

I possibili *agenti responsabili delle forme stagionali* sono gli allergeni inalanti che comprendono i pollini (graminacee, parietaria, betulacee, composite, olivo) e, più raramente, i micofiti (*Alternaria*, *Cladosporium*). Per le *forme perenni*, gli acari della polvere (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *D. farinae*) e i derivati epidermici di animali (gatto, cane). Gli allergeni alimentari (latte, uovo, cereali, soia, pesce, crostacei) possono, seppure raramente,

provocare rinite allergica nel bambino, mentre nell'adulto il loro ruolo è estremamente ridotto. L'adulto può essere interessato, con frequenza molto limitata, da una rinite da farmaci nella quale ha importanza preponderante l'intolleranza all'ASA, che si presenta quasi sempre associata a poliposi nasale e asma.

La *durata dei sintomi* è di solito chiaramente orientativa sull'allergene o gli allergeni responsabili. I sintomi stagionali possono infatti essere correlati ai noti periodi di pollinazione delle specie vegetali allergizzanti, riportati nella tabella 10.1. I *pollini* principalmente responsabili sono quelli di betulacee (febbraio-aprile), graminacee (maggio-giugno) e parietaria (aprile-settembre, ma il periodo è più prolungato nell'Italia meridionale). In caso di sintomi perenni, il primo sospetto diagnostico è ovviamente rivolto verso gli *acari della polvere*, la cui presenza può essere anche dimostrata mediante l'identificazione del loro allergene maggiore (*Der p 1*) con kit commerciali basati su anticorpi monoclonali, mentre la presenza di animali in casa, soprattutto di gatti, suggerisce la sensibilizzazione a derivati epidermici.

Tab. 10.1 Periodi di fioritura delle principali piante allergeniche

Specie botanica	Italia settentrionale	Italia meridionale
Betulacee	marzo-aprile	febbraio-marzo
Cupressacee	febbraio-marzo	gennaio-marzo
Graminacee	maggio-giugno	aprile-giugno
Oleacee	maggio-giugno	maggio-giugno
Parietaria	maggio-settembre	febbraio-ottobre
Artemisia	luglio-agosto	agosto-settembre
Ambrosia	agosto-settembre	-

#### Criteri strumentali

Tra le prove allergologiche, le *cutireazioni* rappresentano il test di primo impiego dato che uniscono ad un'alta sensibilità e specificità l'immediatezza dei risultati e il basso costo. Gli allergeni da testare possono essere limitati a 15-20 (corrispondenti alle fonti allergeniche più comuni citate in precedenza), rendendo così possibile l'esecuzione delle cutireazioni in un'unica seduta. In caso di preciso sospetto diagnostico devono essere peraltro testati anche allergeni più rari. La negatività delle cutireazioni, quando siano stati utilizzati estratti allergenici di qualità adeguata e non siano in corso trattamenti farmacologici capaci di inibirle (antistaminici), suggerisce un'origine non allergica dei sintomi. Un'ulteriore prova in vivo, da riservare tuttavia a casi selezionati, è rappresentata dal *test di provocazione nasale* con l'allergene sospeso, volto a riprodurre in condizioni controllate la sintomatologia allergica nasale.

#### Criteri di laboratorio

I test in vitro (quali il RAST) volti alla *misurazione delle IgE specifiche*, si propongono come primo gradino solo

**Tab. 10.2** Diagnosi differenziale della rinite

Parametri considerati	Rinite allergica stagionale	Rinite allergica perenne	Rinite idiopatica	Rinite non allergica eosinofila (NARES)	Rinite infettiva
Anamnesi positiva per atopìa	+	+	-	±	-
Sintomatologia	Stagionale	Perenne	Perenne	Perenne	Sporadica
Mucosa nasale	Pallida, edematosa	Di aspetto variabile	Rosea, edematosa	Pallida, edematosa	Iperemica
Rinorrea	Acquosa	Mucosa	Mucosa scarsa	Acquosa	Purulenta
Sintomi oculari	+	±	-	-	-
Causa	Allergeni	Allergeni	?	?	Virus, batteri
Striscio nasale	+ Eosinofili	+ Eosinofili	Normale	++ Eosinofili	+ Neutrofili
Test per IgE	+	+	-	-	-
<i>Risposta terapeutica</i>					
Antistaminici	Buona	Buona	Scarsa	Buona	Scarsa
Decongestionanti	Scarsa	Scarsa	Buona	Scarsa	Scarsa
Cromoni	Buona	Buona	Scarsa	Scarsa	Buona
Corticosteroidi	Ottima	Ottima	Scarsa	Ottima	Scarsa

se risulta impossibile eseguire le cutireazioni per la presenza di affezioni cutanee che le ostacolano o quando il trattamento antistaminico non può essere sospeso. In caso di positività multiple delle cutireazioni i livelli di IgE specifiche nel siero possono risultare utili a indicare gli allergeni realmente in causa nel provocare i sintomi: sono stati infatti recentemente individuati, mediante misurazioni quantitative effettuate con *CAP System*, i cut-off in grado di distinguere la sensibilizzazione asintomatica da quella sintomatica; tali cut-off corrispondono a 10,7 kU/l per gli allergeni pollinici e a 8,4 kU/l per gli acari della polvere.

La valutazione delle *secrezioni* nasali permette la diagnosi differenziale con le riniti infettive a secrezione mucopurulenta e il conteggio degli eosinofili nel secreto consente l'eventuale diagnosi di rinite eosinofila. Le altre possibilità di diagnosi differenziale sono espresse nella tabella 10.2.

#### **Criteria di immagine**

Utile la RXgrafia dei seni paranasali per escludere una sinusite.

#### **Orientamento terapeutico**

1) Eliminazione dell'allergene responsabile e, ove ciò non risulti possibile, trattamento sintomatico farmacologico (antistaminici per os o per via nasale o congiuntivale, cromoni, corticosteroidi topici) o causale mediante l'immunoterapia specifica.

2) L'eliminazione dell'allergene è praticabile nel caso di sensibilizzazione ad animali domestici, mediante il loro allontanamento, o ad acari della polvere, con provvedimenti di bonifica ambientale tendenti ad isolare gli acari (coprimaterassi, copricuscini) o ad ucciderli (prodotti acaricidi).

3) In forme scarsamente responsive agli antistaminici e specialmente quando risulti predominante l'ostruzione nasale, sulla quale gli antistaminici non

#### **Segue**

sono efficaci, trovano indicazione i corticosteroidi da somministrarsi per via topica nasale o eventualmente, in caso di rinite ribelle, per via orale, da utilizzarsi tuttavia per periodi più brevi possibili per evitare i noti effetti collaterali.

4) *L'immunoterapia specifica*, attuata mediante somministrazione di dosi crescenti dell'allergene in causa allo scopo di diminuire la sensibilità specifica del soggetto allergico, è l'unico trattamento in grado di interferire con la storia naturale della rinocongiuntivite.

Tuttavia, perché possa pienamente esplicare i suoi effetti, è necessario soddisfare una serie di norme che comprendono:

1) un'adeguata selezione dei pazienti, tenendo presente che la maggiore efficacia clinica si ottiene in soggetti nelle prime decadi di vita sensibilizzati a uno/due fonti allergeniche;

2) l'utilizzazione di estratti allergenici purificati e standardizzati che siano risultati efficaci in studi controllati; sotto tale aspetto esistono dimostrazioni di efficacia per i pollini di graminacee, betulla, parietaria e ambrosia e per gli acari della polvere;

3) la somministrazione di dosaggi elevati, data la dose-dipendenza dell'efficacia di questo trattamento, per un periodo di tempo sufficientemente prolungato e comunque non inferiore a 3-4 anni.

## **ASMA**

### **Definizione**

L'asma bronchiale è un quadro nosologico complesso alla cui genesi multifattoriale contribuisce in modo determinante l'instaurarsi di alterazioni infiammatorie,

che a loro volta condizionano l'estrinsecazione clinica della malattia e la risposta alla terapia. Il ruolo dell'infiammazione è talmente rilevante da avere notevolmente cambiato negli ultimi anni i concetti etiopatogenetici, fisiopatologici e terapeutici sull'asma, diventando l'elemento centrale della sua definizione, rappresentata da "un disordine infiammatorio cronico delle vie respiratorie in cui molte cellule, in particolare mastociti ed eosinofili, sostengono un ruolo patogenetico. L'infiammazione provoca in individui suscettibili sintomi che solitamente si associano ad una diffusa ma variabile ostruzione delle vie aeree (spesso reversibile sia spontaneamente sia dopo trattamento) e induce un aumento della reattività delle vie respiratorie a una serie di stimoli aspecifici".

L'asma presenta un diverso decorso clinico in base al tipo di cellule principalmente coinvolto: il prevalente coinvolgimento dei mastociti sembra associato a quadri clinici di asma intermittente o persistente ma lieve, mentre il prevalere dei linfociti si associa a quadri di asma persistente moderato o grave. In entrambi i casi la severità del quadro sarebbe direttamente correlata alla presenza di eosinofili.

**Frequenza, sesso ed età.** Nella popolazione generale dei paesi occidentali risulta compresa tra il 3% e il 12%, senza preferenza di sesso: si può stimare che circa l'80-90% dei casi di asma entro le prime tre decadi di vita sia di origine allergica, mentre la percentuale scende sotto il 50% oltre la quarta decade. Le prime decadi di vita risultano le più coinvolte nell'incremento di mortalità da asma, che globalmente negli Stati Uniti e in Europa è stato valutato negli ultimi 20 anni intorno al 30-40%.

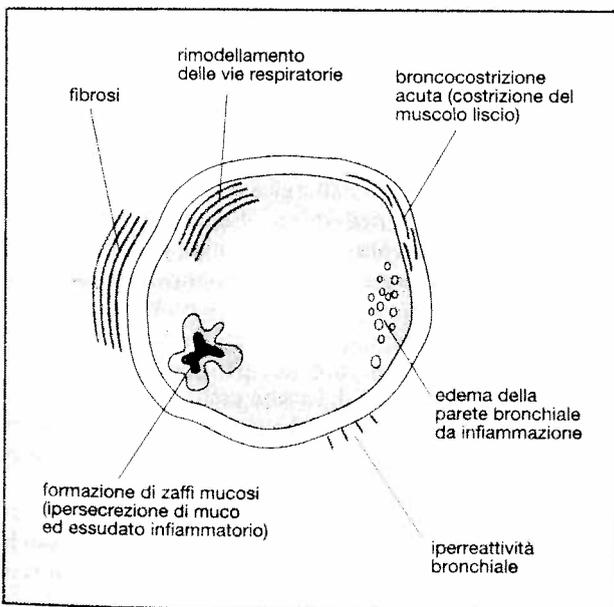


Fig. 10.4 - Fattori coinvolti nella riduzione del flusso aereo nell'asma.

## Valutazione clinica

*I sintomi caratteristici dell'asma sono la dispnea, i sibili respiratori e la tosse.*

L'attacco acuto si caratterizza per dispnea espiratoria severa con ortopnea, tachipnea, tachicardia e, nei casi più gravi, polso paradossale. Il paziente utilizza per la respirazione la muscolatura accessoria (sternocleidomastoidei, scaleni) e, per aumentarne l'efficacia, compie l'atto respiratorio a labbra socchiuse e narici dilatate. Le escursioni respiratorie toraciche sono ridotte e all'auscultazione si notano rumori prevalentemente espiratori quali sibili e fischi, dovuti alla riduzione di calibro dei bronchi, e ronchi prodotti dall'ingombro delle vie aeree da ipersecrezione mucosa.

Nell'asma cronico, oltre ai sintomi e segni correlati all'ostruzione persistente, può essere prevalente la componente di iperreattività che si manifesta con asma da sforzo, da risata, da freddo, ecc. Nell'asma conseguente ad infezioni virali molto spesso il sintomo principale è la tosse, che caratterizza in modo particolare l'asma del bambino.

Negli anni più recenti sono stati fatti grandi sforzi per adottare criteri internazionalmente validi per classificare la severità dell'asma; attualmente viene considerata utile una classificazione di gravità (lieve, moderato, grave) basata su una serie di dati clinici e, in particolare, sul numero di episodi asmatici per settimana, sul numero di risvegli notturni per mese, sul numero di interventi medici urgenti e di ricoveri ospedalieri per anno, sulla tolleranza allo sforzo fisico e sul valore del VEMS e delle variazioni del PEF (Tab. 10.3).

L'asma lieve è caratterizzato da non più di 1-2 episodi per settimana, non più di 1-2 risvegli notturni al mese, tolleranza ridotta agli sforzi intensi, assenza di interventi medici urgenti; VEMS di base nei limiti di norma, scarse variazioni del PEF.

Nell'asma moderato si verificano più di 2 episodi settimanali con 2-3 risvegli notturni, ridotta tolleranza agli sforzi di media ma anche lievi entità, sono necessari fino a 3 interventi medici urgenti all'anno, il VEMS risulta di base compreso tra l'80 ed il 60% dei valori attesi; ed il PEF presenta variazioni giornaliere di circa il 20% dei valori.

L'asma grave è virtualmente continuo con risvegli quasi tutte le notti, scarsissima tolleranza agli sforzi tale da imporre un'importante limitazione delle attività quotidiane, necessità di cure urgenti e ricoveri ospedalieri più di 3 volte all'anno e VEMS ridotto oltre il 60% dei valori attesi.

L'asma è una malattia subdola in quanto, soprattutto nella infanzia, può essere presente una ridotta capacità respiratoria in assenza di fenomeni oggettivi e soggettivi: infatti condizioni di asma grave possono corrispondere ad un silenzio respiratorio per il prevalente interessamento delle piccole vie o ad una tosse stizzosa, senza altri segni di accompagnamento, che va sempre considerata, in assenza di altre cause, come un equivalente asmatico.

**Tab. 10.3** Classificazione della gravità dell'asma in base a segni e sintomi

Parametri considerati	Asma lieve	Asma moderato	Asma grave
Frequenza degli episodi	Non più di 1-2 alla settimana	Più di 1-2 alla settimana, con possibilità di crisi acute e necessità di cure mediche urgenti < 3 volte/anno	Virtualmente continuo, con frequenti crisi acute e necessità di cure mediche urgenti > 3 volte/anno. Ricoveri > 2 volte/anno
Frequenza dei sintomi	Scarsi sintomi tra un episodio e l'altro	Sintomi spesso presenti tra un episodio e l'altro	Sintomi sempre presenti
Frequenza dei sintomi notturni	Non più di 1-2 volte al mese	2-3 volte alla settimana	Quasi tutte le notti
Tolleranza allo sforzo fisico	Non tollerati solo sforzi intensi (specialmente corsa)	Diminuita	Molto diminuita, con limitazione dell'attività
Picco di flusso espiratorio Spirometria	> 80% del teorico Segni di ostruzione minima. Incremento > 15% del VEMS dopo broncodilatatore	Tra il 60 e l'80% del teorico Segni evidenti di ostruzione. Spesso segni di inflazione polmonare. Incremento > 15% del VEMS dopo broncodilatatore	> 60% del teorico Segni di grave ostruzione, spesso non normalizzabile anche con steroidi ad alte dosi. Notevole inflazione polmonare. Incompleta reversibilità dopo broncodilatatore
Risposta alla metacolina	PC20 > 20 mg/ml	PC20 tra 2 e 20 mg/ml	PC20 < 2 mg/ml

Il bambino possiede una minor riserva respiratoria, ma difficilmente denuncia un'asma da esercizio ed è soggetto, dalla vita in comunità scolare, ad una larga esposizione agli agenti delle infezioni respiratorie.

Il bambino è anche più soggetto alla allergia da alimenti, per cui merita una particolare attenzione da parte del medico e dei familiari, e soprattutto nei confronti del fumo passivo che viene oggi riconosciuto come uno dei principali fattori di rischio della insorgenza e dello scatenamento delle crisi.

L'opinione comune del miglioramento spontaneo dell'asma in rapporto alla pubertà va considerato con prudenza in quanto si verifica non oltre il 50% dei casi.

Di grande importanza risulta l'identificazione precoce dei segni clinici di stato asmatico che può verificarsi in occasione delle esacerbazioni di ognuna delle forme cliniche di asma. Il verificarsi di una crisi severa ed intrattabile può essere dovuto all'associarsi del broncospasmo con fenomeni ostruttivi da tappi di muco gelatinoso ed ispessimento infiammatorio della parete bronchiale. *La condizione di emergenza richiede un intervento immediato e spesso il ricovero.*

Va sottolineato che i pazienti con asma severo e scarso controllo della sintomatologia, sensibili ad allergeni suscettibili di raggiungere alte concentrazioni nell'ambiente (graminacee ed alternaria) e con problemi personali che inducono il soggetto all'indifferenza nei riguardi delle condizioni cliniche sue o dei familiari, vanno considerati potenzialmente a rischio di morte per asma e quindi inquadrati in specifici programmi di terapia (con indicazioni precise per l'autogestazione) e soprattutto di monitoraggio.

Le complicanze dell'asma comprendono atelettasie da ostruzione, infezioni respiratorie, disturbi cardiaci (soprattutto aritmie) e insufficienza respiratoria. In assen-

za di un trattamento adeguato, l'asma di grado severo evolve verso l'insufficienza respiratoria e verso alterazioni anatomiche irreversibili con riduzione dell'aspettanza di vita.

## Approccio diagnostico

### Criteri clinici

La diagnosi di malattia si basa sulla storia clinica, sui sintomi e segni già presentati nel paragrafo precedente, su alcuni valori di funzionalità respiratoria e sul test di broncoreattività aspecifica.

L'origine allergica dell'asma può essere sospettata su base anamnestica, in presenza di una storia familiare di malattie allergiche; di presentazione stagionale o da esposizione a particolari allergeni (es.: al pelo di gatto); di concomitanza di rinite allergica o altre malattie atopiche; di età compresa nelle prime 4 decadi di vita.

Gli allergeni coinvolti sono quelli già riportati nella rinocongiuntivite allergica, tenendo conto che per alcuni di essi sono note le concentrazioni capaci di suscitare rinite o asma; ad esempio per gli acari *Dermatophagoides* concentrazioni superiori a 10 mg per mg di polvere, misurabili con appositi kit del commercio, risultano asmo-gene. Tra le sostanze chimiche, è ben nota la capacità dell'acido acetilsalicilico (ASA), così come di altri FANS, di suscitare crisi asmatiche in soggetti intolleranti; anche i solfiti, presenti come additivi in una serie di preparazioni alimentari e soprattutto in alcoolici quali vini bianchi, spumanti e birra, devono essere considerati come possibili agenti responsabili (crisi broncospastiche in circa il 3% degli asmatici).

L'anamnesi può orientare sulla possibile origine lavorativa dell'asma, che presenta un miglioramento dei sin-

Tab. 10.4 Alcune cause di asma occupazionale

Agenti causali	Attività lavorativa
<i>Vegetali</i>	
Farine (frumento, segale, soia)	Panettieri
Polveri di granaglie	Agricoltori, addetti ai silos
Polveri di semi (ricino, caffè, soia)	Addetti torrefazione caffè, mugnai
Luppolo	Addetti produzione birra
Gomme vegetali (acacia)	Addetti alla produzione, stampatori
Polveri di legno (cedro rosso, quercia, mogano, bosso, ecc.)	Lavoratori del legno (seghe, mobilifici)
Polveri di foglie di the e tabacco	Manifatture di the e tabacco
Enzimi vegetali	Industrie alimentari
<i>Animali</i>	
Animali da laboratorio	Tecnici di laboratorio, veterinari
Estratti d'organo	Lavoratori farmaceutici
Uccelli	Allevatori (professionali o amatoriali), addetti alla lavorazione delle piume
Insetti (del grano, bachi da seta, ecc.)	Lavoratori dei silos, addetti alla produzione di seta
Ostriche, gamberetti, mitili	Addetti al commercio
<i>Sostanze chimiche</i>	
<i>Metalli</i>	
Platino	Raffinatori
Nichel	Nichelatori
Vanadio	Pulitori di turbine
Acciaio inossidabile	Saldatori
<i>Prodotti chimici</i>	
Clorammina	Addetti alla produzione di birra
Aminoetiletanolamina	Saldatori di alluminio
Etilendiamina	Lavoratori tessili
Diisocianati	Addetti alla produzione di schiume di poliuretano, ecc.
Colofonia	Saldatori
Colori	Addetti alla produzione
<i>Farmaci</i>	
Antibiotici (penicilline, tetracicline)	Lavoratori farmaceutici

tomi nei giorni di riposo (Tab. 10.4). Le sostanze responsabili comprendono farine, che si correlano al quadro clinico noto come "asma del panettiere", altre polveri organiche (caffè, ricino, tabacco, soia, *Bacillus subtilis*, bromelina, polveri di legno), antibiotici, composti chimici organici (isocianati, anidridi trimellitica e ftalica) e inorganici (sali di platino, nichel e cromo).

Le ulteriori patologie da considerare in diagnosi differenziale sono riportate nella tabella 10.5.

#### Criteria strumentali

Nell'asma sia allergico che non allergico, le *prove di funzionalità respiratoria* evidenziano una riduzione del VEMS (volume espiratorio massimo al secondo) e del PEF (picco di flusso espiratorio), mentre la CV (capacità vitale) risulta compromessa solo nell'asma grave: di particolare rilievo risulta quindi l'indice di Tiffeneau, dato

Tab. 10.5 Diagnosi differenziale dell'asma

<i>Condizioni non asmatiche associate con affanno e sibili*</i>	
Embolia polmonare	
Insufficienza cardiaca ("asma cardiaco")	
Corpi estranei*	
Tumori delle vie aeree centrali	
Aspirazione (reflusso gastroesofageo)*	
Sindrome da carcinoide	
Laringotracheobroncomalacia*	
Sindrome di Löffler	
Bronchiectasie	
Eosinofilia tropicale	
Sindrome da iperventilazione	
Edema della laringe	
Ostruzione laringea o tracheale*	
Affanno psicogeno	
Deficit di $\alpha_1$ -antitripsina	
Sindrome delle ciglia immobili, sindrome di Kartagener*	
Displasia broncopolmonare*	
Bronchiolite, croup*	
<i>Malattie sovrapposte</i>	
Bronchite cronica ed enfisema	
Fibrosi cistica*	

\* Di particolare importanza nella diagnosi differenziale nei bambini.

Tab. 10.6 Prove di funzionalità respiratoria nel soggetto asmatico (adulto)

Capacità vitale <	Indice di Tiffeneau < (*)
Capacità funzionale residua >	Raw > (**)
Volume residuo >	Conduttanza (sGaw) < (*)
Capacità totale >	Compliance dinamica (C dyn) <
PEFR (*) >	PaO <sub>2</sub> (***) ≤
VEMS (*) <	PaCO <sub>2</sub> (***) ≤

(\*) Riduzione tanto più marcata quanto più grave la bronco-ostruzione: buona reversibilità dopo broncodilatatori.

(\*\*) Aumento tanto più marcato quanto più grave la bronco-ostruzione: buona reversibilità dopo broncodilatatori.

(\*\*\*) In corso di grave crisi asmatica o di male asmatico: marcata riduzione di PaO<sub>2</sub> ed eventuale aumento di PaCO<sub>2</sub>.

Tab. 10.7 Criteri di valutazione della reversibilità dell'ostruzione bronchiale

*Significativo miglioramento di 2 dei 3 parametri indicativi di reversibilità:*

- Capacità vitale forzata
- Volume espiratorio massimo/secondo
- Picco di flusso espiratorio
- Grado di reversibilità:
  - a) lieve: modificazioni del 15-25%
  - b) moderato: modificazioni del 25-50%
  - c) marcato: modificazioni superiori al 50%

dal rapporto VEMS/CV (Tab. 10.6). La valutazione del VEMS e delle sue variazioni dopo inalazione di broncodilatatore e del PEF (potendo quest'ultimo essere eseguito dal paziente stesso mediante semplici apparecchi portatili) è parte integrante nella classificazione di gravità dell'asma (Tab. 10.7). Nell'asma lieve si può infatti os-

servare un PEF non inferiore all'80% del valore teorico e un miglioramento del VEMS superiore al 15% dopo broncodilatatore, nell'asma moderato un PEF compreso tra il 60% e l'80% del teorico ma con miglioramento del VEMS dopo broncodilatatore inferiore al 15% e infine nell'asma grave un PEF inferiore al 60% del teorico e una scarsa reversibilità del VEMS.

Il test di *stimolazione aspecifica con metacolina* rivela l'iperreattività bronchiale a stimoli irritativi aspecifici che costituisce una caratteristica essenziale dell'asma; concorre a delineare la gravità dell'asma, in quanto positivo con dosi di metacolina superiori a 20 mg/ml nell'asma lieve, comprese tra 2 e 20 nell'asma moderato e inferiori a 2 nell'asma grave.

Non diversamente dalla rinocongiuntivite, l'origine allergica dell'asma viene principalmente dimostrata mediante le *cutireazioni*, con allergeni inalanti e, eventualmente, alimentari. *L'integrazione tra dati anamnestici e risultati delle cutireazioni consente solitamente di raggiungere la diagnosi eziologica*, rendendo superfluo il ricorso a prove in vitro e al test di provocazione bronchiale che deve essere attuati soltanto in pazienti selezionati, con grande cautela per la possibile insorgenza di gravi crisi broncostruttive. Questo test è però l'unica prova diagnostica disponibile per quanto riguarda l'asma di origine professionale e l'asma da ASA e da solfiti.

#### Orientamento terapeutico

1) La priorità di intervento terapeutico nell'asma allergico è quella già citata per la rinocongiuntivite e prevede l'eliminazione dell'allergene responsabile, la terapia farmacologica e l'immunoterapia specifica.

2) La terapia farmacologica deve essere impostata in base alla gravità dell'asma:

a) l'asma lieve prevede l'utilizzazione di cromoni (disodiocromoglicato, nedocromile sodico) in modo continuo e di  $\beta$ -stimolanti al bisogno;

b) l'asma moderato richiede, oltre ai cromoni e ai  $\beta$ -stimolanti al bisogno, la somministrazione di corticosteroidi per via inalatoria; se l'asma non risulta adeguatamente controllato, i corticosteroidi per inalazione devono essere portati a dosi elevate, introducendo inoltre teofilline a rilascio controllato e/o  $\beta$ -stimolanti per os; in caso di mancata efficacia, sono necessari cicli (minima durata possibile) di corticosteroidi per os;

c) l'asma grave richiede trattamento continuativo con cromoni, teofilline e corticosteroidi per inalazione ad alte dosi; se ciò non è sufficiente, devono essere somministrati corticosteroidi per os per cicli di durata necessaria ad ottenere il controllo dell'asma e il ritorno alla terapia precedente;

d) in caso di attacco acuto, devono essere somministrati  $\beta$ -stimolanti per via inalatoria, aminofillina e corticosteroidi e.v.

Segue

3) Per quanto riguarda l'*immunoterapia specifica* deve essere operata una rigorosa selezione dei pazienti, considerando che un'asma di lunga durata con alterazioni irreversibili delle vie respiratorie non è in grado di trarre beneficio da questa terapia e che quasi tutte le reazioni fatali all'immunoterapia specifica sono state osservate in pazienti asmatici.

## ALVEOLITE ALLERGICA ESTRINSECA

### Definizione

*È una malattia interstiziale polmonare di tipo infiammatorio determinata da una reazione immunologica non IgE-mediata che consegue all'esposizione ripetuta ad una serie di composti chimici, organici e non, presenti nell'ambiente di vita del soggetto.*

La forma più comune è dovuta all'esposizione per via inalatoria ad *Actinomyces thermophilis* che determina il quadro cosiddetto di "farmer's lung" o polmone del contadino che rappresenta la prima forma di alveolite allergica estrinseca (AAE) descritta. Da allora è stata identificata un'ampia serie di sostanze che possono causare quadri di AAE come riportato nella tabella 10.8.

Il meccanismo patogenetico riconosce una reazione di tipo IV o cellulo-mediata, con formazione di granulomi, nella cui genesi i linfociti T citotossici sembrano svolgere un ruolo di primaria importanza. La presenza di precipitine serve a dimostrare l'esposizione a un determinato antigene. La AAE, a differenza di altre patologie polmonari granulomatoze quali la sarcoidosi, presenta, se lasciata a se stessa, una prognosi sempre sfavorevole.

La *frequenza* della malattia è bassa essendo stimata intorno al 5-10% dei soggetti esposti ai vari agenti causali.

### Valutazione clinica

Sebbene la AAE possa presentarsi con quadri differenti, gli aspetti clinici caratteristici sono quelli della forma acuta e di quella cronica. La malattia può verificarsi dopo variabili intervalli di tempo dall'inizio dell'esposizione all'agente causale e una volta avvenuta la sensibilizzazione può svelarsi col quadro acuto conclamato oppure svolgersi insidiosamente per manifestarsi solo quando è già presente una fibrosi polmonare irreversibile.

La *forma acuta* si caratterizza per l'improvvisa comparsa di iperpiressia, brividi, malessere generale, dispnea e tosse stizzosa cui possono associarsi cefalea, mialgie e disturbi gastroenterici. La sintomatologia si manifesta dopo 4-6 ore dall'inizio dell'esposizione all'antigene e

**Tab. 10.8 Alveolite allergica estrinseca.**  
Natura e fonti dei principali antigeni responsabili della malattia

Malattia	Polvere responsabile	Natura dell'antigene contro cui sono state dimostrate precipitine
Polmone del contadino («Farmer's Lung»)	fieno ammuffito surriscaldato	actinomiceti termofili ( <i>Micropolyspora faeni</i> , <i>Thermoactinomyces vulgaris</i> )
Bagassosi	zucchero di canna ammuffito surriscaldato	<i>T. sacchari</i>
Sequoiosi	segatura ammuffita di sequoia	<i>Aureobasidium (Pullularia) pullulans</i> - <i>Graphium sp.</i>
Suberosi	corteccia di quercia, polvere di sughero	<i>Penicillium frequentans</i>
Polmone della Nuova Guinea	polvere di tetti di paglia ammuffiti	estratti di paglia
Polmone del falegname	segatura di quercia, cedro, ecc.	estratti di segatura
Polmonite da corteccia d'acero	corteccia d'acero	<i>Cryptostroma corticale</i>
Polmone del raccoglitore di funghi	polvere di funghi marci	(?) actinomiceti termofili
Polmone del lavoratore di malto	orzo e malto ammuffito	<i>A. fumigatus</i> , <i>A. clavatus</i>
Polmone dell'allevatore d'uccelli	escrementi di piccioni e pappagalli	antigeni proteici sierici aviari
Polmone del «fiutatore» di ipofisi	polvere di estratto di ipofisi porcina e bovina	proteine sieriche e antigeni ipofisari
Polmone del formaggioio	funghi e insetti sul formaggio	<i>Penicillium sp.</i> , <i>Acarus siro</i>
Polmonite da ventilazione forzata	spore in sistemi di riscaldamento, raffreddamento e ventilazione	actinomiceti termofili ( <i>Micropolyspora faeni</i> ), funghi
Malattia del polmone da umidificatori	aereosol di acqua contaminata di umidificatori e sistemi di raffreddamento ad acqua	actinomiceti termofili, batteri, funghi, <i>Amoeba sp.</i>

può persistere per circa 20 ore per regredire poi totalmente e manifestarsi ad ogni successivo contatto con l'agente scatenante. All'auscultazione si possono percepire fini rantoli o crepitii bibasilarali alla fine dell'inspirazione. Le prove di *funzionalità respiratoria* evidenziano un pattern di tipo restrittivo con diminuzione della CV, del VEMS, della capacità di diffusione al CO e diminuita saturazione di ossigeno.

Se la malattia non viene riconosciuta si verifica un lento progredire verso la cronicizzazione ed il paziente può manifestare dita a bacchetta di tamburo e unghie a vetrino d'orologio quando ancora l'unico sintomo respiratorio può essere una subdola dispnea da sforzo. La fibrosi polmonare conclamata, con il quadro istologico del polmone a nido d'ape, costituisce la fase finale della malattia quando il paziente presenta una dispnea sempre più intensa ed invalidante.

## Approccio diagnostico

### Criteri clinici

La diagnosi di AAE si basa sulla storia clinica caratteristica per il verificarsi di episodi di grave compromissione generale e/o respiratoria associati ad una determinata esposizione ambientale.

Lo scomparire degli episodi cambiando ambiente costituisce un criterio indiretto altrettanto importante. Di grande valore è quindi la raccolta accurata dell'anamnesi mirata ad evidenziare tutte le possibili cause scatenanti relative non solo all'ambiente lavorativo, ma anche a

quello domestico oltre che agli hobbies e alle abitudini di vita del soggetto.

### Criteri di laboratorio

La dimostrazione nel siero di anticorpi precipitanti nei confronti di un determinato antigene, una volta ritenuti diagnostici, sono esclusivamente indice di esposizione e non possono essere utilizzati per la diagnosi etiologica.

Gli esami di routine sono normali nelle fasi intercritiche, ma durante l'episodio acuto può rendersi evidente una marcata leucocitosi.

Il *lavaggio broncoalveolare* (vedi pag. 118) può evidenziare, oltre all'aumento delle immunoglobuline, un incremento della componente cellulare rappresentata specialmente da linfociti T CD8 e da natural killer CD56 e CD57, con inversione del rapporto CD4/CD8.

### Criteri di immagine

La radiografia del torace è normale nelle fasi asintomatiche ma mostra nel tempo delle modificazioni rappresentate dalla comparsa di fini reticolazioni ed infiltrati nodulari. Questo esame è quindi utile nella fase acuta o in quella cronica.

### Criteri strumentali

Le prove di funzionalità respiratoria mostrano quadri restrittivi di importanza relativa allo stadio della malattia. L'esposizione agli antigeni specifici determina una risposta duplice di tipo sia immediato sia tardivo. Quest'ultima si presenta con un quadro di tipo restrittivo che si accompagna caratteristicamente ad una elevazione dei glo-

buli bianchi e della temperatura che tornano nella norma entro 24 ore.

La *biopsia polmonare* può mostrare un'infiltrazione linfocitaria delle pareti alveolari con macrofagi occludenti gli spazi alveolari; gli stadi più avanzati della malattia sono caratterizzati da fibrosi interstiziale con aspetti di tipo granulomatoso per la presenza di nuclei di istiociti, macrofagi e linfociti.

I test cutanei non sono utili in quanto gli antigeni specifici non sono standardizzati e gli estratti grezzi sono esclusivamente irritanti.

La *diagnosi differenziale* comprende le malattie interstiziali che presentano sintomi polmonari e generali. Sono in causa reazioni da farmaci, sarcoidosi, aspergilloso broncopolmonare allergica, pneumoconiosi e polmoniti da gas tossici, mentre la fibrosi idiopatica primitiva è una diagnosi di esclusione. L'evidenza di una ricorrenza di episodi in coincidenza con l'esposizione a determinati materiali o a farmaci e irritanti, l'assenza del quadro radiologico della sarcoidosi, la determinazione di ACE (aumentato nella sarcoidosi) ed infine il dato biptico sono elementi di sicuro orientamento diagnostico.

#### Orientamento terapeutico

1) L'unica terapia determinante, che comporta la risoluzione di tutto il quadro clinico, è costituita dall'eliminazione dell'agente causale.

2) Nel caso questo sia impossibile bisogna attuare una terapia steroidea con lo scopo di normalizzare i valori respiratori e controllare lo stato di infiammazione tessutale.

## ASPERGILLOSI BRONCOPOLMONARE ALLERGICA

### Definizione

L'aspergilloso broncopolmonare allergica (ABPA) è una malattia polmonare immunologicamente mediata caratterizzata da infiltrati polmonari ricorrenti ed eosinofilia ematica e del secreto, che insorge come complicanza dell'asma bronchiale.

L'agente eziologico è essenzialmente rappresentato da *Aspergillus fumigatus* le cui ife vengono riscontrate nel secreto bronchiale in corrispondenza del verificarsi degli infiltrati polmonari. Anche altre specie di *Aspergillus*, con una frequenza non superiore al 10%, possono essere causa di ABPA.

Una diagnosi precoce è essenziale in quanto l'ABPA, se non adeguatamente trattata con corticosteroidi, evolve inamovibilmente in fibrosi polmonare.

*Frequenza:* è bassa; la malattia interessa infatti una quota non superiore al 2% dei pazienti con asma cronico, estrinseco od intrinseco, ma colpisce l'11% circa dei pazienti con fibrosi cistica, di cui rappresenta una delle più comuni complicanze. Non vi sono differenze di frequenza tra adulti e bambini.

### Valutazione clinica

*I sintomi clinici della malattia sono solitamente associati alla comparsa degli infiltrati polmonari.* Nella maggioranza dei casi sono rappresentati da tosse, escreato purulento con morfologia a stampo e presenza di ife aspergillari, dispnea, sibili, febbre fino a 38,5 °C, dolore toracico, malessere ed emottisi. In una più bassa percentuale di soggetti si può avere solo lieve dispnea con sibili nonostante la presenza di ampie aree di consolidamento alla radiografia del torace. Una presentazione rara dell'ABPA è rappresentata dal riscontro di tappi di muco in occasione di una radiografia toracica di routine in un soggetto asmatico. In alcuni casi la malattia decorre asintomatica per poi esordire con cianosi e insufficienza respiratoria in un soggetto già in fibrosi conclamata.

La *storia clinica* del paziente è comunemente quella di un soggetto asmatico, con manifestazioni allergiche di vario tipo (soprattutto rinite e asma stagionale allergica o poliposi nasale associate a sinusite da aspergillus) e sintomatologia iniziata nell'infanzia e gioventù, che improvvisamente sviluppa un'asma steroide-dipendente con tosse, catarro denso, febbre, infiltrati polmonari e bronchiectasie. La sintomatologia può restare tuttavia misconosciuta, lasciando quindi spazio ad una ulteriore ricaduta con l'instaurarsi di un'asma quasi intrattabile. L'andamento della malattia può essere schematizzato in stadi. Va però sottolineato che gli stadi non sono fasi perché, come già detto, in alcuni pazienti l'ABPA può esordire con lo stadio V proprio della fibrosi polmonare.

*Stadio I* o acuto in cui tutti gli aspetti caratteristici della malattia sono presenti (vedi Criteri clinici di diagnosi) e quindi può venire formulata la diagnosi.

*Stadio II* o della remissione, che si verifica quando dopo la risoluzione dello stadio I con terapia steroidea non si hanno più infiltrati per almeno sei mesi; in questo stadio la sospensione del corticosteroide non comporta riesacerbazioni della malattia, le IgE specifiche diminuiscono ed il paziente sta bene.

*Stadio III* o della riesacerbazione quando vi è un nuovo infiltrato, le IgE nuovamente aumentano e possono comparire sintomi quali malessere, febbre, mialgie, dispnea, sibili e escreato abbondante.

*Stadio IV* o dell'asma steroide-dipendente quando diventa impossibile sospendere i corticosteroidi a causa delle crisi asmatiche o del verificarsi di nuovi infiltrati; le IgE possono non essere elevate ma solitamente sono presenti anticorpi anti-*Aspergillus*.

*Stadio V* o della fibrosi polmonare.

### Approccio diagnostico

#### Criteri clinici

I criteri diagnostici della ABPA sono rappresentati da:

- 1) asma bronchiale;
- 2) storia di infiltrati polmonari;
- 3) reattività cutanea immediata per *Aspergillus fumigatus*;
- 4) elevati livelli di IgE totali;
- 5) anticorpi precipitanti nei confronti di *Aspergillus fumigatus*;
- 6) eosinofilia ematica periferica;
- 7) elevati livelli di IgE e IgG specifiche per *Aspergillus fumigatus*;
- 8) bronchiectasie prossimali o centrali.

La presenza di bronchiectasie consente la diagnosi di ABPA-CB altrimenti si usa la denominazione di ABPA-S (sierologica). Nei casi senza bronchiectasie possono essere necessari molti anni prima di poter porre la diagnosi.

Va sottolineato che, in base alla variabilità clinica ben esemplificata dalla complessità della stadiazione, non sempre i criteri indicati possono essere contemporaneamente presenti e quindi la diagnosi non può essere esclusa sulla base dell'assenza di alcuni selezionati parametri quali la presenza di precipitine, di infiltrati polmonari od eosinofilia ematica. *Criteri diagnostici specifici di ABPA sono soltanto: bronchiectasie prossimali ed IgE ed IgG specifiche per Aspergillus fumigatus in soggetti asmatici.*

#### Criteri di laboratorio

Di grande importanza è la positività della prova cutanea per *Aspergillus fumigatus*, ma la assoluta mancanza di estratti standardizzati in alcuni paesi, tra cui l'Italia, rende poco specifica e sensibile tale prova nella pratica.

La crescita di *Aspergillus* o delle sue ife nel secreto risulta positiva solo nel 50% circa dei casi, la presenza di precipitine sieriche per *Aspergillus* è solo un indice di avvenuto contatto e non può essere ritenuta diagnostica mentre lo sono il dosaggio di IgE ed IgG specifiche per *Aspergillus*. Anche livelli persistentemente elevati di IgE totali hanno un ruolo diagnostico rilevante in quanto nella maggioranza dei casi, anche dopo terapia steroidea, le IgE non scendono sotto i 1000 ng/ml.

#### Criteri di immagine

Il riscontro radiografico di bronchiectasie prossimali costituisce, in un paziente asmatico, la più sicura indicazione alla diagnosi di ABPA. Infatti, anche il ripetersi di infiltrati polmonari in un paziente con eosinofilia ematica e del secreto, non risulta diagnostico con assoluta certezza in assenza di bronchiectasie.

Le immagini bronchiectasiche vengono variamente descritte come "ombre ad anello", "ombre a rotaie del tram" oppure "ombre a tubetto di dentifricio". In alcuni casi la tomografia computerizzata può essere di maggiore utilità nella diagnosi delle bronchiectasie; la broncografia costituirebbe l'esame più sensibile ma va evitato per l'insorgenza di crisi asmatiche.

#### Orientamento terapeutico

Una volta posta la diagnosi di ABPA è necessario prendere in considerazione la terapia steroidea, decidendo dosaggi e ritmi in base alla stadiazione. I corticosteroidi vanno somministrati di continuo dallo stadio IV mentre prima è possibile limitarsi a seguire il paziente monitorando periodicamente i parametri clinici e di laboratorio.

## DERMATITE ATOPICA

### Definizione

La dermatite atopica (D.A.) è un disordine infiammatorio cronico della cute che si verifica principalmente in soggetti con storia personale o familiare di atopìa. La sua associazione con una disregolazione IgE è quindi

evidente, anche se spesso non risulta possibile identificare le fonti allergeniche responsabili. Tra queste, seppure limitatamente ai soggetti in età pediatrica, sono più spesso in causa alimenti quali latte, uovo, pesce, cereali, soia e frutti a guscio duro (noci, nocciole, arachidi, ecc.). Di recente è stata attribuita grande importanza ad allergeni ambientali, quali i Dermatofagoidi, per contatto con recettori per le IgE specifiche (FcεR1) presenti sulle cellule di Langerhans della cute.

**Frequenza ed età.** Prevalenza di D.A. nella popolazione in età pediatrica: compresa, nei paesi occidentali, tra il 2% e l'8% senza preferenze tra sessi.

Nella maggior parte dei casi la malattia tende a risolversi con il tempo, tanto da essere considerata rara negli adulti (non più dello 0,5%).

### Valutazione clinica

Il sintomo cardine è costituito da prurito intenso e generalizzato. Le lesioni cutanee caratteristiche si differenziano in base alla fase acuta, subacuta o cronica della malattia.

La *fase acuta* è caratterizzata da estese erosioni con essudato sieroso o eruzioni vescicolari o papulose intensamente pruriginose che si manifestano su una base diffusamente eritematosa. La *fase subacuta* si presenta con papule eritematose, escoriate o squamose su base eritematosa ma non essudanti. La *fase cronica* è caratterizzata da ispessimento della cute e formazione di pliche secondarie a grattamento e sfregamento da prurito (lichenificazione). Possono associarsi papule fibrotiche e noduli, che configurano la cosiddetta "prurigo nodularis".

La cute è discromica con zone di ipo o ipercromia; la discromia si risolve solitamente entro 6 mesi-un anno dall'avvenuto controllo terapeutico della D.A. Le manifestazioni tipiche delle tre fasi possono coesistere in sedi diverse in uno stesso soggetto.

La distribuzione delle lesioni tende a variare con l'età del paziente:

1) *D.A. infantile*, colpisce bambini tra 2 mesi e 2 anni, con localizzazione delle lesioni (intensamente essudative) a cuoio capelluto, guance, collo e superficie estensoria degli arti. Tende a diminuire di intensità entro i 3 anni e persiste raramente oltre tale età.

2) *D.A. del bambino*, a debutto tra i 2 e i 12 anni, con lesioni meno essudative ma tendenti a una rapida lichenificazione localizzate a pieghe cutanee, collo, superficie flessoria degli arti. Tipica la cosiddetta linea di Dennie (una ruga o insieme di rughe) sotto la palpebra inferiore.

3) *D.A. dell'adulto*, interessa soggetti oltre i 12 anni (ma solitamente entro i 20), con lesioni localizzate alle pieghe antecubitali, al poplite e, più raramente ma con particolare gravità, alle mani; le zone periorbitarie e periorali possono essere sede di lichenificazione e conseguente inestetismo. Altri aspetti clinici sono rappresentati da diatesi atopica, secchezza cutanea e ittiosi (cheratosi diffusa con epidermide a "squame di pesce").

La *diatesi atopica* si delinea in base a un'anamnesi familiare o personale di malattie allergiche, che risulta presente nel 70-80% dei soggetti con D.A., e alla positività delle cutireazioni per allergeni alimentari o inalanti, che si verifica in circa l'80% dei casi. La *secchezza cutanea* è un elemento fondamentale della D.A., ed è causata dalla ridotta capacità di assorbire acqua e dalla maggiore perdita di liquidi per via transepidermica come si verifica nella cute dei soggetti con D.A.; di norma la presenza di secchezza si accompagna istologicamente a spongiosi (trasformazione poroso-spugnosa). L'ittiosi si manifesta nel 30-40% dei pazienti ed è a volte rappresentata solo da iperlinearità palmare o cheratosi pilare.

Le *complicanze* più frequenti sono le sovrapposizioni infettive favorite dal grattamento. Esse sono soprattutto batteriche, da Stafilococchi coagulasi-positivi che risultano di difficile eradicazione. Recentemente è stato ipotizzato che *Stafilococcus aureus* possa innescare il processo mediante le sue enterotossine, che agirebbero da superantigeni stimolando macrofagi e linfociti T. Le infezioni virali sono prevalentemente da *Herpes simplex* (a volte generalizzato; eczema erpetiforme o eruzione varicelliforme di Kaposi) e da papilloma virus. La frequenza di *Herpes zoster* è simile a quella della popolazione generale. Le infezioni fungine superficiali da *Tricophyton* sono frequenti e di recente sarebbero state identificate IgE anche contro *Pityrosporum ovale*. Altre complicanze sono la dermatite periorbitale da liehenificazione, che può portare a ectropion palpebrale, e la cataratta anteriore sottocapsulare.

## Approccio diagnostico

### Criteri clinici

La diagnosi di D.A. è basata sul riconoscimento di almeno tre segni cutanei maggiori e tre segni minori, riportati nella tabella 10.9. Deve essere inoltre indagata l'*eventuale correlazione tra peggioramento dei sintomi ed esposizione ad allergeni alimentari* (la cui dimostrazione può peraltro essere effettuata solo con il test di provocazione riportato nei criteri strumentali) o anche *ambientali* (acari della polvere). La *diagnosi differenziale* con altre affezioni cutanee va operata rispetto alla dermatite seborroica, che può iniziare dopo la nascita, ma si localizza a zone diverse (fronte, naso, cuoio capelluto, ascelle), alla dermatite da contatto, diagnosticata in base alla sede interessata e ai risultati dei patch test, alla tinea (esame colturale delle lesioni), alla scabbia (evidenziazione dei cunicoli del *Sarcoptes*).

### Criteri di laboratorio

La D.A. è la sola malattia allergica in cui trovi indicazione il dosaggio delle IgE totali (che come già riportato è uno dei segni diagnostici). Utile, date le difficoltà di eseguire le cutireazioni per l'età spesso precoce e le aree di cute interessate dalla dermatite, anche il dosaggio delle IgE specifiche, il cui risultato deve essere tuttavia attentamente valutato in base ai dati dell'anamnesi e degli esami strumentali.

Tab. 10.9 Segni maggiori e minori di dermatite atopica

Segni maggiori	Segni minori
Prurito	Xerosi
Tipica morfologia e distribuzione	Ittiosi/iperlinearità palmare/cheratosi pilare
Andamento cronico o ricorrente	Livelli elevati di IgE/positività cutireazioni
Atopia personale o familiare	Esordio precoce
	Tendenza a infezioni cutanee
	Dermatite aspecifica a mani e piedi
	Eczema da pannolino
	Cheilite
	Piega infraorbitaria di Dennie-Morgan
	Cataratta anteriore sottocapsulare
	Occhiaie scure/Pallore facciale
	Pitiriasi alba
	Accentuazione perifollicolare
	Prurito alla sudorazione
	Allergia alimentare
	Andamento influenzato da fattori ambientali
	Dermografismo bianco ritardato

### Criteri strumentali

Le cutireazioni devono essere eseguite, quando le condizioni della cute lo consentano, mediante *prick test con gli estratti di alimenti* (1:20 peso/volume) e *di acari della polvere*, in quest'ultimo caso eventualmente anche con patch test, utilizzando estratti di acaro al 20% o 40% e trattando la cute con dimetilsolfossido. Il sospetto di allergia alimentare può essere confermato solo dal test di provocazione in doppio cieco contro placebo, volto a riprodurre i sintomi in condizioni controllate, che può ovviamente essere eseguito (in centri specializzati) solo nei periodi asintomatici. Casistiche controllate di bambini con D.A. hanno evidenziato una positività per alimenti al test di provocazione in circa il 40% dei casi.

### Orientamento terapeutico

- 1) Il trattamento si basa sull'eliminazione, quando identificato, dell'allergene responsabile.
- 2) Terapia sintomatica con antistaminici per os e corticosteroidi (da preferire quelli non fluorinatri per uso topico). Gli steroidi per via generale trovano indicazione per brevi cicli nei periodi di maggior acuzie.
- 3) Utile l'impiego di creme e unguenti emollienti da applicare anche più volte al giorno.
- 4) Le sovrainfezioni batteriche richiedono il trattamento antibiotico e quelle erpetiche l'acyclovir (vedi pag. 670).

## DERMATITE ALLERGICA DA CONTATTO

### Definizione

La dermatite allergica da contatto (D.A.C.) è un'affezione cutanea infiammatoria provocata da una reazione immunologica cellulo-mediata verso sostanze chimiche a cui la cute viene esposta e che fungono solitamente da apteni. La presentazione dell'allergene da parte delle cellule di Langerhans in congiunzione con gli antigeni HLA di classe II determina l'attivazione di cloni specifici di T-linfociti in grado di reagire ad ogni successivo contatto con la sostanza responsabile.

*Frequenza. Sesso.* Nella popolazione generale 3-6%; la forma più comune è rappresentata dalla D.A.C. da nickel; colpisce il sesso femminile 10 volte più di quello maschile a causa dell'uso chiaramente maggiore di oggetti contenenti nickel (gioielli, bigiotteria).

### Valutazione clinica

La lesione caratteristica è costituita da eritema ed edema con elementi papulo-vescicolari accompagnati da prurito. Se l'edema intracellulare progredisce si sviluppano vescicole franche e, in caso di rottura, dermatite essudativa. La localizzazione è solitamente conseguente alla sede di contatto cutaneo ma, soprattutto dopo ripetute esposizioni alla sostanza responsabile (eventualmente per vie diverse dalla cute quale l'ingestione), può estendersi ad aree più ampie e aggravarsi anche dopo la sospensione del contatto. In assenza di interventi, il processo infiammatorio si cronicizza e la cute diventa eritematosa, ispessita, squamosa, fissurata e intensamente pruriginosa.

### Approccio diagnostico

#### Criteria clinici

L'anamnesi deve essere particolarmente minuziosa per poter evidenziare le sostanze sospette in base alle abitudini di vita e di lavoro del paziente e alla zona di cute interessata. Localizzazioni a lobi auricolari, collo e polsi suggeriscono una responsabilità del nickel, così come se è interessato il volto il sospetto si accentra sui cosmetici e se la D.A.C. è alle mani si devono considerare sostanze di uso lavorativo (es.: per i muratori il cromo esavalente contenuto nel cemento) o domestico (detergenti).

La diagnosi differenziale va posta nei riguardi della dermatite irritativa, che dipende da un danneggiamento diretto della cute da parte di sostanze chimiche senza meccanismo cellulo-mediato, e della dermatite da contatto fotoallergica e fototossica, che richiedono la concomitante esposizione alla sostanza responsabile e alla luce solare. Tuttavia, dato l'aspetto molto simile delle

lesioni e l'incertezza dei dati anamnestici, la diagnosi può essere raggiunta solo eseguendo i patch test o i foto-patch test.

#### Criteria strumentali

La prova allergologica della D.A.C. è costituita dal *patch test*, eseguito applicando sulla cute integra, solitamente nella regione dorsale, appositi cerotti su cui sono depositate le sostanze in esame (a concentrazione tale da non indurre sensibilizzazione nei soggetti negativi). Gli apteni da testare sono solitamente compresi nella serie GIRDCA europea, rappresentata dalle 30 sostanze riportate nella tabella 10.10. I cerotti devono essere rimossi dopo 48-72 ore, verificando la comparsa delle tipiche lesioni cutanee. Se è presente solo un debole eritema la reazione è dubbia, mentre l'eritema con infiltrazione viene classificato come +, l'edema o vescicole come ++ e le bolle o ulcere come +++. Se si sospettano reazioni fotoallergiche, l'applicazione della sostanza deve essere eseguita sotto esposizione luminosa. La negatività dei patch test indica una dermatite non allergica.

**Tab. 10.10 Serie GIRDCA europea di apteni da testare con le prove epicutanee**

1	Bieromato di potassio
2	Solfato di neomicina
3	Tiuram mix
4	Parafenilendiamina
5	Cloruro di cobalto
6	Benzocaina
7	Colofonia
8	Formaldeide
9	Vioformio
10	Balsamo del Perù
11	PPD mix
12	Alcooli della lanolina
13	MBT mix
14	Resina epossidica
15	Parabeni mix
16	Resina BPF (p-terbutilfenol-formaldeidica)
17	Profumi mix
18	Etilendiamina diidrocilondrica
19	Quaternium 15
20	Solfato di nickel
21	(CI)-Me-isotiazolmone
22	Mercaptobenzotiazolo
23	Primin
24	Diaminofenilmetano
25	Mercurio ammonio
26	Imidazolinidil urea
27	Disperso rosso
28	Timerosal
29	Disperso giallo
30	Sostanza di base

**Orientamento terapeutico**

1) L'identificazione della sostanza responsabile conduce al provvedimento terapeutico basilare, rappresentato dalla sua eliminazione.

2) Se ciò non può essere fatto, ad esempio per l'impossibilità di cambiare lavoro, il trattamento farmacologico d'elezione è costituito dalla terapia topica con corticosteroidi, riservando l'uso sistemico a forme cliniche particolarmente gravi o diffuse.

**SINDROME ORTICARIA ANGIOEDEMA****Definizione**

L'orticaria è un'affezione cutanea caratterizzata dalla presenza di pomfi, cioè di rigonfiamenti delimitati della cute provocati dalla formazione di edema nel derma superficiale. Si definisce invece angioedema la tumefazione cutanea più o meno estesa che risulta dal coinvolgimento del derma più profondo e del tessuto sottocutaneo.

La formazione di pomfi e edema è dovuta all'incremento di permeabilità vascolare indotta dalla liberazione di istamina o altri mediatori vasoattivi che può essere provocata sia da reazioni IgE-mediate o comunque immunologiche (complemento-mediate) sia da meccanismi non immunologici. È importante notare che l'identificazione dell'agente responsabile risulta possibile in non più di 1/4 dei casi di orticaria cronica.

Nell'angioedema si osserva un edema che coinvolge cute, mucosa e sottomucosa, soprattutto al volto, e che, interessando il faringe e la mucosa orale, può determinare una insufficienza respiratoria acuta.

In assenza di stime epidemiologiche precise, si ritiene che un episodio di orticaria acuta possa interessare nel corso della vita circa una persona su cinque; l'orticaria cronica si presenta con frequenza nettamente inferiore e interessa prevalentemente il sesso femminile e l'età media.

**Valutazione clinica**

Il riconoscimento dell'orticaria in atto risulta agevole per l'aspetto caratteristico del pomfo. I pomfi sono tipicamente pruriginosi e evanescenti, mentre l'angioedema si associa a sensazione di peso e bruciore più che di vero prurito. Nel caso coinvolga le articolazioni può causare artralgie di difficile diagnosi differenziale. Se l'angioedema è a localizzazione laringea si manifestano alterazioni del timbro della voce e se la stenosi si fa serrata si possono evidenziare dispnea e afonia. In alcuni casi l'orticaria/angioedema può rappresentare l'esordio sintomatologico dell'anafilassi.

**Approccio diagnostico****Criteri clinici**

L'anamnesi può indirizzare, nelle forme acute, verso il sospetto agente responsabile in base al rapporto di causa-effetto tra l'esposizione all'agente stesso (farmaco, alimento, veleno di Imenotteri) e la comparsa dei sintomi. Possono essere inoltre evidenziate possibili cause scatenanti quali infezioni in atto o esposizione a fattori fisici come la luce solare, il freddo, la pressione, la vibrazione, che determinano l'insorgenza di forme cliniche definite etiologicamente come *orticaria fisica*. Deve essere anche accertato se i sintomi insorgono esclusivamente in occasione di sforzi fisici (orticaria da esercizio) o del contatto con l'acqua (orticaria acquagenica).

L'orticaria viene considerata *cronica* in caso di persistenza superiore alle 6 settimane: in tale situazione è difficile ottenere una chiara correlazione con particolari agenti responsabili e in circa il 70-80% dei casi si deve classificare l'orticaria come idiopatica. In queste forme è spesso in causa un *fattore psicologico che scatena o aggrava* le manifestazioni.

Va anche ricordato un particolare tipo di orticaria definita *ipocomplementemica*, che si presenta con manifestazioni più persistenti e viene considerata da alcuni autori come una vasculite (forme isolate o secondarie a connettiviti e vasculiti sistemiche, vedi pag. 348). Di recente è stata inoltre riportata la presenza di autoanticorpi nei confronti delle IgE o dei loro recettori sui mastociti.

La tabella 10.11 riporta le cause note di orticaria.

**Tab. 10.11 Cause di orticaria**

Cause allergiche	Alimenti Farmaci Veleno di Imenotteri
Cause immunologiche	Anticorpi anti-IgE o anti-recettore per le IgE
Cause fisiche	Freddo Sole Pressione
Foci infettivi	Foci dentari (granuloma apicale) Foci toracici (cisti da echinococco) Foci addominali (appendice, colecisti)
Parassitosi	Ascaridi, Trichinella, Toxocara, ecc.
Malattie internistiche	Connettiviti e vasculiti sistemiche Malattie linfoproliferative (m. di Hodgkin) Ipertiroidismo
Contatto con acqua (orticaria acquagenica)	
Esercizio fisico	

**Criteri di laboratorio**

Nell'indagare una possibile origine allergica, il dosaggio in vitro di IgE specifiche ha valore limitato ai casi di allergia alimentare e alle reazioni allergiche da farmaci

(penicillina, sulfamidici, miorellassanti, ormoni e sostanze proteiche). Nell'orticaria cronica trovano applicazione esami ematochimici quali emocromo e VES per evidenziare le forme secondarie a discrasie ematiche, mentre per diagnosticare le patologie di pertinenza immunitaria è necessario effettuare il dosaggio del complemento (C3 e C4) e delle crioglobuline, degli anticorpi antinucleo e del fattore reumatoide. La presenza di parassiti nelle feci e l'eosinofilia ematica possono indirizzare verso una parassitosi soprattutto da elminti (*Ascaris*, *Trichinella*, *Toxocara*, *Filaria*, *Echinococcus*, *Schistosoma*).

In caso di episodi di *solo angioedema senza orticaria* vanno valutati i livelli e la funzionalità del C<sub>1</sub>-inibitore allo scopo di escluderne i deficit sia genetici (*angioedema ereditario*) sia acquisiti (da malattie linfoproliferative quali il m. di Hodgkin).

#### Criteri strumentali

Se si sospetta un'allergia alimentare, devono essere eseguite le cutireazioni con alimenti (sia con estratti del commercio sia freschi) e una dieta di eliminazione (es.: riso, carne di tacchino, lattuga, olio, pere, acqua e the) seguita, in caso di scomparsa dei sintomi, da una dieta di reintroduzione con la quale vanno gradualmente aggiunti (solitamente ogni 3-4 giorni) i vari gruppi alimentari.

Nelle forme da *sospetti foci infettivi* sono da eseguire la Rxgrafia del torace, delle arcate dentarie (per ricerca di granulomi apicali), dell'intestino (appendice) e l'ecografia epatobiliare. In caso venga sospettata (soprattutto in giovani donne) una vasculite, deve essere eseguita una biopsia cutanea, che trova applicazione anche nell'orticaria pigmentosa<sup>11</sup>. Una prova da eseguire routinariamente è quella per il *dermografismo* (volta a saggiare la reattività cutanea), ricercato tracciando una striscia sulla cute con una punta smussa che determina la comparsa dapprima di una striscia eritematosa e poi pomfoide. Per le *orticarie fisiche* sono da eseguire i test specifici, rappresentati per l'orticaria da freddo dal test con cubetto di ghiaccio; per l'orticaria solare dall'esposizione allo stimolo luminoso con le diverse lunghezze d'onda; per l'orticaria/angioedema da pressione dall'applicazione di un peso di 5-10 kg per 10-15 minuti; per l'angioedema da vibrazione da uno stimolo vibratorio applicato sulla cute per 4 minuti; per l'orticaria cosiddetta "colinergica" dal test con metacolina per iniezione intradermica.

#### Orientamento terapeutico

1) Il trattamento ha come primo obiettivo l'eliminazione della causa scatenante, che tuttavia risulta possibile solo nel 20-30% dei casi.

2) Nell'orticaria idiopatica il trattamento sintomatico si basa sugli antistaminici, saggiando la risposta individuale che è variabile per le diverse molecole disponibili.

#### Segue

3) In caso di mancata efficacia del trattamento con antistaminici anti-H<sub>1</sub>, aggiungere anti-H<sub>2</sub> per ottenere una completa saturazione dei recettori per l'istamina.

4) Non si devono utilizzare antistaminici in preparazioni topiche poiché inducono facilmente sensibilizzazione. Nei pazienti non responsivi agli antistaminici trovano indicazione i corticosteroidi per os in cicli di breve durata per non incorrere nei noti effetti collaterali.

## SINDROME ORALE ALLERGICA

### Definizione

*La sindrome orale allergica è una reazione IgE-mediata localizzata alla mucosa oro-faringea e, più raramente, gastroenterica che si verifica in risposta al contatto con alcuni allergeni alimentari costituiti nella maggior parte dei casi da frutta e verdura freschi, ma a volte anche da latte, uovo, crostacei.*

Il suo fondamento patogenetico è rappresentato dalla sensibilizzazione IgE mediata ad una serie di allergeni alimentari a rapido rilascio che, reagendo con le IgE specifiche site su mastociti e basofili della mucosa orale, causano sintomi locali da contatto ed in alcuni casi anche sintomi generalizzati.

La sindrome orale allergica si associa nella grande maggioranza dei casi a pollinosi tanto che in alcuni casi si ha una correlazione strettissima tra i due fenomeni. Per esempio la pollinosi da betulla si associa a sindrome orale allergica da mela nel 75% dei casi.

Questo fenomeno di associazione è dovuto alla presenza di allergeni cross-reattivi tra alcuni pollini ed alimenti. Il fenomeno della cross-reattività è attribuibile in alcuni casi ad una omologia di struttura che può essere spiegata su un piano funzionale. Ad esempio nel caso succitato di mela e betulla appare dovuta alla presenza in queste due fonti di due proteine molto simili, appartenenti al gruppo delle cosiddette "pathogenesis-related-proteins" che vengono espresse dai vegetali in condizioni di stress e soprattutto di attacchi di microrganismi. In altri casi, come nell'associazione di allergia al sedano e pollinosi da artemisia, la struttura cross-reattiva sembra essere la profilina, proteina coinvolta nei movimenti cellulari condivisa da moltissime fonti vegetali ed animali.

La frequenza di sindrome orale allergica in soggetti pollinosici è molto elevata: circa il 30-40% di pollinosici adulti si sensibilizza a qualche alimento con un rischio tanto più rilevante quanti più sono gli anni di pollinosi: dato che la prevalenza di pollinosi nei paesi occidentali risulta non inferiore al 10% si può ritenere che la sindro-

<sup>11</sup> Reticolosi cronica benigna da accumulo di mastociti.

me orale allergica da alimenti vegetali interessa almeno il 2-3% della popolazione adulta e rappresenta la forma più comune di allergia alimentare dell'adulto.

### Valutazione clinica

La sintomatologia della sindrome orale allergica consiste in prurito orofaringeo, con eventuale comparsa di papule e vescicole sulla mucosa e/o angioedema delle labbra ad insorgenza immediata dopo il contatto con l'alimento responsabile. Se nonostante i sintomi l'alimento viene ingerito possono manifestarsi disturbi gastrici (vomito, gastralgie) e disturbi intestinali (algie addominali, diarrea). Più raramente, ai sintomi locali possono aggiungersi sintomi sistemici quali orticaria, edema della glottide, asma, rinite e shock anafilattico.

### Approccio diagnostico

#### Criteri clinici

Il chiaro rapporto di causa-effetto tra ingestione di un determinato alimento e comparsa immediata dei sintomi rende solitamente attendibili i dati anamnestici orientando la diagnosi verso l'alimento responsabile. L'anamnesi deve inoltre evidenziare la presenza di pollinosi o altre allergopatie respiratorie e il rapporto temporale tra insorgenza dell'allergia respiratoria (che solitamente precede di alcuni anni) e della sindrome orale allergica.

#### Criteri di laboratorio

L'evidenziazione di IgE specifiche nei confronti degli alimenti sospettati clinicamente come responsabili dei sintomi costituisce un criterio principale nella diagnosi di sindrome orale allergica. Poiché gli allergeni sono labili, molto spesso gli estratti allergenici commerciali per prove cutanee e *in vitro* risultano inaffidabili dal momento che le tecniche di sterilizzazione possono facilmente determinare distruzione od almeno parziale denaturazione degli allergeni principali. L'impiego di estratti per uso *in vitro*, adesi alla fase solida dopo semplice estrazione in buffer salino, rende la misurazione di IgE specifiche per alimenti vegetali molto più sensibile.

#### Criteri strumentali

Per la labilità cui si è fatto riferimento sopra le cutireazioni con estratti diagnostici commerciali non hanno significato; si possono tuttavia utilizzare direttamente gli alimenti in causa mediante la cosiddetta tecnica del *prick - prick*, che prevede l'effettuazione del prick test pungendo con la stessa lancetta prima l'alimento vegetale e poi la cute. Questo tipo di test risulta altamente sensibile e accettabilmente specifico anche se si può osservare una certa variabilità dei risultati in base all'esperienza dell'esecutore. Esistono inoltre rischi connessi con il passaggio in circolo di questi allergeni a rapido rilascio che possono, anche se raramente, determinare reazioni sistemiche.

### Orientamento terapeutico

L'unico provvedimento terapeutico è rappresentato dall'eliminazione dalla dieta dell'alimento responsabile. Ciò è di particolare importanza se l'anamnesi evidenzia sintomi sistemici con potenziale pericolo di vita.

## SHOCK ANAFILATTICO

### Definizione

*Si definisce con questo termine il quadro clinico provocato da una reazione anafilattica IgE-mediata in cui la brusca e massiva liberazione di mediatori da mastociti e basofili provoca una serie di alterazioni fisiopatologiche tra cui predominano l'ostruzione respiratoria ed il collasso cardiocircolatorio.*

Lo shock anafilattico è causato essenzialmente da sostanze introdotte per via parenterale quali i farmaci (es.: penicillina, succinilcolina) ed il veleno di imenotteri, ma anche per via orale quali gli alimenti o, peraltro raramente, per via inalatoria.

La reazione è solitamente di tipo IgE-mediato ma lo stesso quadro clinico può essere determinato da una reazione *anafilattoide* in cui avviene una liberazione diretta dei mediatori mastocitari o una degranolazione complemento-mediata; sostanze che provocano shock non IgE-mediato sono soprattutto farmaci, quali ad esempio FANS e mezzi di contrasto iodato.

Lo shock anafilattico è un'evenienza rara di difficile valutazione epidemiologica. La popolazione di soggetti atopici presenta un rischio molto più alto sia per quanto concerne la frequenza di shock che la sua severità e soprattutto la gravità della prognosi.

Accanto allo shock anafilattico sono noti altri tipi di shock (settico, ipovolemico, cardiogeno) considerati a pagina 20.

### Valutazione clinica

*Qualunque sia la causa ed il meccanismo patogenetico, i sintomi ed i segni di shock anafilattico sono sempre simili.* Le manifestazioni cliniche possono riguardare due o più apparati ed avere un decorso più o meno severo ed accelerato iniziando di solito entro pochi minuti dall'esposizione all'agente causale ed avendo un apice solitamente entro un'ora. In alcuni casi tuttavia l'andamento della reazione è totalmente differente. Nel caso di reazione anafilattica da farmaci antinfiammatori non steroidei è per esempio possibile che i sintomi si manifestino anche alcune ore dopo l'assunzione a causa del processo metabolico di blocco della cicloossigenasi che sta probabilmente alla base della reazione. Una volta sviluppata

la reazione il paziente inizia ad accusare sintomi generici ma fortemente indicativi che possono consistere in *calore generalizzato e malessere* ma più spesso *prurito* alle mani, al collo, ai piedi o alle orecchie. Seguono poi tutte le altre manifestazioni che possono comparire variamente associate e contemporaneamente od in sequenza. Esse sono rappresentate da:

- orticaria e angioedema con anche edema della glottide;
- rash, generalizzato o localizzato in alcuni segmenti corporei;
- disturbi gastroenterici da aumento della peristalsi con nausea, vomito e diarrea;
- broncospasmo, con dispnea, tosse e sibilo e senso di oppressione toracica;
- ipotensione fino allo stato di collasso cardiocircolatorio.

Il verificarsi di *insufficienza multiorgano* può quindi condurre a morte il paziente. La mortalità è più alta nei soggetti che sono affetti da asma bronchiale in quanto in questi casi il polmone viene ad essere ulteriormente compromesso rendendo ancora più difficile una buona risposta terapeutica.

Una volta risolto il quadro clinico è improbabile che si verifichino ricadute, anche se sono stati più volte segnalati casi di shock anafilattico a reazione bifasica.

## Approccio diagnostico

### Criteri clinici

L'identificazione di una fonte causale verosimile costituisce l'elemento clinico principale per porre la diagnosi di shock anafilattico in un paziente con sintomi compatibili con questo quadro clinico.

Nel caso di *allergia alimentare* esistono alimenti per cui sono stati segnalati casi di shock ad esito mortale: fra questi vanno segnalati arachide, gamberi e latte. Comunque, qualunque alimento può essere causa, in un soggetto sensibilizzato, di shock anafilattico. Un quadro clinico particolare è la cosiddetta "*anafilassi da esercizio fisico*" in cui il compimento di uno sforzo fisico si accompagna all'insorgenza di manifestazioni cutanee e di collasso cardiocircolatorio. Tale evenienza può essere inquadrabile nell'ambito delle orticarie di tipo fisico, ed essere quindi di tipo idiopatico, ma può anche costituire una rara manifestazione di allergia alimentare in cui la sensibilizzazione ad un alimento si manifesta clinicamente solo in seguito allo sforzo fisico.

Per quanto concerne l'*allergia a farmaci* l'anamnesi è di solito estremamente indicativa e, tranne che nei casi di assunzione di più farmaci contemporaneamente, risulta sempre evidente il rapporto causa/effetto tra la somministrazione di un determinato farmaco e la reazione anafilattica. Nell'ambito delle reazioni anafilattiche in corso di anestesia i farmaci da imputare sono usualmente i miorellassanti e i barbiturici, mentre neurolettici e altri anestetici sono difficilmente alla base della reazione. Il contatto con derivati del lattice o strumenti disinfettati con ossido di etilene sono altri

elementi che vanno considerati nell'inquadramento clinico del paziente.

Nel caso di *allergia al veleno degli imenotteri* la puntura precede solitamente di poco tempo l'insorgere dei sintomi e la diagnosi clinica non presenta dubbi di sorta. Spesso la reazione anafilattica, che può essere anche mortale, insorge in soggetti che non avevano in precedenza presentato reazioni alla puntura di api o vespe e in assenza di testimoni, se il soggetto è in coma, non sempre risulta evidente la causa che ha determinato lo shock.

Va infine considerato che alcuni pazienti possono presentare uno shock anafilattico senza una causa apparentemente determinabile. Si parla in questi casi di shock anafilattico idiopatico.

### Criteri di laboratorio

Gli esami di laboratorio utili per la diagnosi etiologica dello shock anafilattico sono costituiti essenzialmente dal *dosaggio delle IgE specifiche* per gli allergeni sospetti. Tali determinazioni hanno ampia possibilità di impiego nel caso di allergia alimentare e allergia al veleno degli imenotteri ma non per l'allergia a farmaci. In questa situazione l'unica sostanza per cui è possibile effettuare un dosaggio delle IgE è rappresentata dalla penicillina ed alcuni derivati quale amoxicillina e ampicillina. Quando si sospetti una reazione al lattice o all'ossido di etilene è possibile il relativo dosaggio di IgE specifiche.

### Criteri strumentali

Non esistono particolari indagini strumentali che possano aiutare nel processo diagnostico di uno shock anafilattico. Va ricordato che ogni test di esposizione risulta altamente pericoloso.

### Orientamento terapeutico

La terapia dello shock anafilattico si basa sulla somministrazione di adrenalina sottocute o per via intramuscolare. Ad essa possono essere aggiunti farmaci antistaminici e cortisonici che tuttavia non hanno alcun ruolo nella fase immediata della reazione.

## MALATTIA DA SIERO

### Definizione

*La malattia da siero è una vasculite acuta scatenata da una reazione infiammatoria tessutale da deposito di immunocomplessi che si verifica quando il rapporto antigene/anticorpo è moderatamente a favore dell'antigene; i complessi diffondono nei tessuti e attivano il complemento con liberazione di C5a che richiama in situ granulociti neutrofili che a loro volta, liberando enzimi proteolitici, ossido nitrico ed altri mediatori, causano il danno tessutale e la malattia. Il quadro clinico che ne deriva*

è analogo a quello descritto col termine di malattia da siero da von Pirquet e Schick nel 1905.

La *frequenza* è attualmente molto bassa in quanto non viene più utilizzato per la profilassi antitetanica il siero di cavallo la cui somministrazione causava, nei primi decenni del secolo, malattia da siero in circa il 5% dei soggetti trattati. Attualmente gli antisieri eterologhi vengono utilizzati solo nei confronti di potenti tossine come gli antisieri antioidici (50% di reazioni), per la tossina botulinica, per la gangrena gassosa, per la difterite (30% di reazioni) e per la rabbia. I sieri eterologhi di cavallo vengono infine utilizzati sotto forma di globuline di cavallo antilinfociti nel trattamento della aplasia midollare acquisita autoimmune e causano malattia da siero in percentuali fra il 30% e il 50% dei soggetti trattati.

Attualmente un quadro simile alla malattia da siero si manifesta soprattutto come reazione da farmaci quali penicilline, idralazina, antinfiammatori non steroidei; si parla quindi più propriamente di manifestazioni tipo malattia da siero (*serum like disease*); i farmaci e le sostanze chimiche associate a malattia da siero sono riportate nella tabella 10.12.

**Tab. 10.12** Sostanze in grado di causare malattia da siero

*Sostanze eterologhe*

- Antitossine
- Anticorpi monoclonali
- Ormoni
- Streptochinasi

*Antibiotici*

- Penicilline
- Cefalosporine
- Streptomina
- Tetraciclina
- Metronidazolo

*Altri farmaci*

- Barbiturici
- Fenilbutazone
- Indometacina
- Idantona
- Idralazina
- Destrami
- Metamizolo
- Propranololo

### Valutazione clinica

La malattia da siero si verifica da 7 a 14 giorni dopo la somministrazione dell'agente causale anche se in alcuni casi sono sufficienti tre giorni per la comparsa dei sintomi (reazioni accelerate) che sono rappresentati da *febbre, eruzioni cutanee, linfadenopatia ed artralgie* (Fig. 10.5).

Possono essere presenti edemi periferici, reazioni gastroenteriche (nausea e vomito), complicanze cardiorespiratorie con cianosi e dispnea o renali con albuminuria ed emoglobinuria. La febbre è di solito moderata; la linfadenopatia è caratterizzata dall'ingrossamento di linfonodi drenanti il punto di iniezione e in altre sedi; il do-

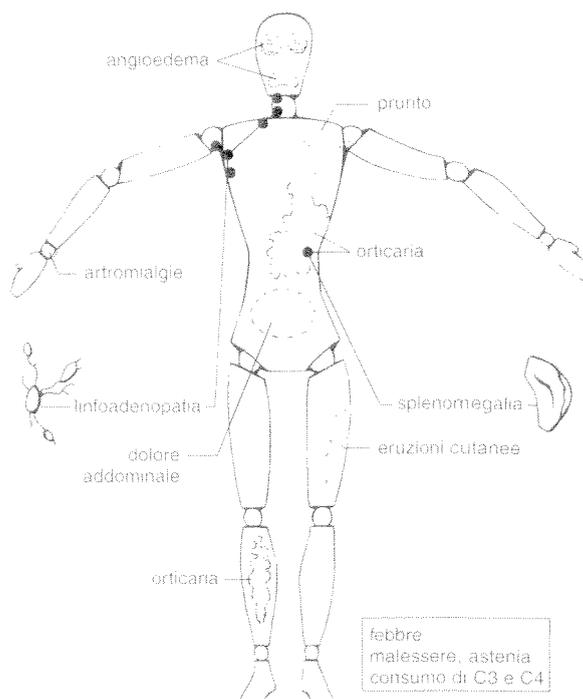


Fig. 10.5 - Segni e sintomi della malattia da siero.

lore articolare non si accompagna a versamento e le eruzioni cutanee sono rappresentate da orticaria/angioedema, da rash morbilliforme e eritema multiforme. Nei casi più gravi si può osservare una neuropatia periferica fino ad un quadro di tipo Guillain Barré.

### Approccio diagnostico

#### Criterio clinici

La diagnosi si basa sulla valutazione dei sintomi sopra citati in relazione alla assunzione di farmaci o antisieri collegabili alla malattia. La comparsa di un'orticaria dopo circa una settimana dalla fine di un trattamento, con estensione dal luogo della iniezione a tutto il corpo, associata a febbre, artralgie e aumento dei linfonodi deve, anche in assenza di dati di laboratorio, suggerire la diagnosi. La malattia si risolve in genere nel giro di 3-4 settimane.

#### Criteri di laboratorio

Si possono rilevare aumento della VES e delle proteine di fase acuta e delle transaminasi, leucopenia, albuminuria e proteinuria. Più raramente si osserva un marcato consumo di complemento con diminuzione dei livelli di C3 e C4.

Spesso, tuttavia, non si osservano modificazioni dei parametri di laboratorio soprattutto nei casi da farmaci.

**Criteria strumentali**

Nei rarissimi casi di glomerulonefrite da immunocomplessi è indicata una biopsia per valutare la condotta terapeutica più opportuna.

**Orientamento terapeutico**

1) La sospensione dei farmaci che hanno causato la malattia da siero è solitamente sufficiente a risolvere il quadro.

2) In alcuni casi può essere utile una terapia sintomatica con acido acetilsalicilico per le artralgie e con antistaminici per il prurito cutaneo.

3) Nel caso di manifestazioni protratte e che comportino un coinvolgimento renale è consigliabile un breve ciclo di corticosteroidi (20-40 mg di prednisone/die per una settimana).

**ALLERGIA ALIMENTARE****Definizione**

*Il termine allergia alimentare definisce le reazioni avverse agli alimenti che si verificano in individui sensibilizzati e sono sostenute da uno dei quattro tipi delle reazioni di ipersensibilità, con prevalenza delle reazioni di I° e IV° tipo.*

L'allergia alimentare si distingue quindi chiaramente dall'intolleranza alimentare, che comprende le reazioni avverse mediate da meccanismi non immunologici, e dalle reazioni tossiche ad alimenti che si verificano in qualsiasi individuo in seguito ad ingestione di quantità elevate di determinati alimenti.

*Età e frequenza* di allergia alimentare sembrano essere molto elevate se ci si basa su questionari epidemiologici, dato che fino al 30% della popolazione ritiene di essere allergico ad alimenti. Se tuttavia la prevalenza di allergia viene valutata in base alla positività dell'attuale "gold standard" diagnostico, costituito dal test di provocazione in doppio cieco contro placebo, la percentuale di popolazione interessata risulta corrispondere a circa l'1%.

La prevalenza, giudicata con lo stesso criterio, risulta invece più elevata in età pediatrica, dove corrisponde all'8%. La notevole differenza epidemiologica tra bambini e adulti è giustificata dalla particolare storia naturale dell'allergia alimentare che tende nella maggior parte dei casi a risoluzione spontanea con l'età.

**Valutazione clinica**

Nel giudicare la possibile responsabilità di una allergia alimentare nel provocare le reazioni avverse riportate dai pazienti devono essere attentamente considerati i

quadri clinici manifestati e gli alimenti sospetti. Infatti nella maggior parte dei casi, come dimostrato dai dati epidemiologici riportati in precedenza, le reazioni che il paziente ritiene di origine allergica non corrispondono ai quadri paradigmatici dell'allergia. Questi sono rappresentati da sintomi cutanei (orticaria/angioedema, eczema), respiratori (asma, rinite), gastrointestinali (vomito, diarrea), dall'anafilassi (edema laringeo, shock) e dalla sindrome orale allergica.

*Gli alimenti comunemente coinvolti nelle reazioni allergiche* sono latte, uovo, pesce, crostacei e molluschi, arachidi, nocciole e, per la sindrome orale allergica, alimenti vegetali freschi.

**Approccio diagnostico****Criteria clinici**

Da quanto finora riportato si può evincere che già l'anamnesi risulta orientativa nel definire una genesi non allergica nella maggior parte dei pazienti che si presentano denunciando sintomi quali cefalea, artralgie, disturbi nervosi e indicando come responsabili alimenti quali caffè, bevande, dolciumi, ecc. Nei casi in cui l'origine allergica è concepibile, il rapporto causa-effetto tra assunzione dell'alimento sospetto e comparsa dei sintomi risulta evidente solo nell'anafilassi e nella sindrome orale allergica (oggetto di trattazione separata), mentre è difficilmente ottenibile in caso di sintomi cronici cutanei, respiratori o gastrointestinali. Dati aggiuntivi possono essere ottenuti prescrivendo al paziente particolari diete oligo-antigeniche, volte ad ottenere la scomparsa dei sintomi, seguite dalla reintroduzione dei vari gruppi di alimenti allo scopo di indurne la ricomparsa. Tuttavia, data l'importanza estrema dei fattori psicologici nei rapporti uomo-cibo, gli alimenti identificati risultano confermati in non più del 30-40% dei casi quando si utilizza il test di riferimento per la diagnosi di allergia alimentare (vedi oltre).

**Criteria di laboratorio**

La misurazione in vitro degli anticorpi IgE specifici per gli alimenti eseguita con test quali il RAST non possiede elevato valore diagnostico, sia per l'insufficiente standardizzazione degli estratti alimentari utilizzati sia perché la presenza di IgE specifiche per alimenti non indica necessariamente la presenza di allergia, potendo essere dovuta a sensibilizzazione crociata con allergeni strutturalmente simili. Ciò si verifica comunemente per pollini e alimenti vegetali, ma anche per uovo e piume di volatili, crostacei e dermatofagoidi, ecc.

**Criteria strumentali**

Le cutireazioni presentano gli stessi limiti di accuratezza diagnostica dei test in vitro: la sensibilità può essere a volte migliorata utilizzando gli alimenti freschi mediante la tecnica del prick + prick (si veda quanto riportato per

la sindrome orale allergica). Lo standard di riferimento diagnostico è rappresentato dal test di provocazione in doppio cieco contro placebo, con il quale l'alimento sospetto viene somministrato in quantità crescenti in forma liofilizzata contenuto in capsule opache facendo assumere al paziente, in un giorno diverso, un identico numero di capsule di placebo. Anche il medico che esegue la prova non è a conoscenza di ciò che somministra, pertanto il test risulta libero da influenze psicologiche di qualsiasi tipo.

#### Orientamento terapeutico

1) L'identificazione dell'alimento responsabile di allergia deve comportare la sua completa eliminazione dalla dieta del paziente. Tale provvedimento è di particolare importanza in caso di sintomi anafilattici, poiché una nuova assunzione dell'alimento potrebbe avere conseguenze fatali.

2) Data la possibilità di assumere l'alimento in forma "mascherata" o come ingrediente non dichiarato (soprattutto al ristorante) è opportuno che i pazienti con anamnesi positiva per reazioni gravi siano muniti di dispositivi per autosomministrazione di adrenalina, da utilizzare al primo accenno di sintomi.

3) La completa eliminazione dell'alimento responsabile possiede valore terapeutico, essendo stato dimostrato che l'assenza di contatto per periodi prolungati conduce alla tolleranza e, conseguentemente, alla possibile reintroduzione dell'alimento nella dieta, sempre che questo risulti necessario per l'elevato valore nutrizionale dell'alimento in causa.

## REAZIONI ALLERGICHE A FARMACI

### Definizione

Le reazioni avverse a farmaci, costituite da qualunque *effetto inatteso e indesiderabile che si verifica in conseguenza dell'assunzione di un farmaco somministrato a dosi terapeuticamente appropriate*, possono riconoscere meccanismi immunologici e non immunologici. Tra i primi, possono essere operanti tutti i 4 meccanismi di danno tissutale immunomediato classificati da Gell e Coombs (vedi poi) più quelle determinate da alcuni farmaci, quali i FANS e i mezzi di contrasto iodati, che inducono quadri clinici simili a quello IgE-mediato ma il cui meccanismo è ignoto (reazioni pseudoallergiche). Esistono farmaci che inducono reazioni allergiche con un solo meccanismo ma altri che possono agire con più meccanismi (es.: la penicillina).

**Frequenza.** Le reazioni avverse a farmaci risultano interessare fino al 15% della popolazione; tra queste, il 5-10% sono di tipo allergico e si stima che il farmaco più coinvolto sia la penicillina che negli Stati Uniti si associa a circa 300 decessi all'anno da causa di anafilassi.

### Valutazione clinica

Le manifestazioni cliniche delle reazioni allergiche a farmaci sono correlate al tipo di meccanismo immunologico coinvolto.

La *reazione IgE-mediata*, così come quella *pseudoallergica*, induce la caratteristica sintomatologia immediata da liberazione di mediatori mastocitari con quadri di orticaria/angioedema, dispnea da edema laringeo o asma, shock anafilattico. I farmaci coinvolti sono quelli che si comportano da antigeni completi (insulina, chimopapaina, ACTH, insulina, tossoide tetanico, sieri eterologhi, gamma-globuline) o lo diventano dopo aptenazione (antibiotici  $\beta$ -lattamici, sulfamidici, anestetici); per le reazioni pseudoallergiche sono spesso in causa mezzi di contrasto iodati, FANS, morfina, neomicina.

Il *meccanismo di tipo II* induce quadri ematologici da distruzione citotossica degli elementi figurati del sangue. Si possono quindi verificare anemia emolitica ( $\alpha$ -metildopa), granulocitopenia (sulfamidici, fenilbutazone, fenotiazina), piastrinopenia (chinino).

Nel *meccanismo di tipo III* gli immunocomplessi si depositano sulle pareti vasali e attivano il complemento inducendo quadri clinici: malattia da siero, lupus, vasculiti sistemiche, polmoniti fibrosanti.

Il *tipo IV* viene prevalentemente suscitato dalla somministrazione di farmaci per via topica e si manifesta come dermatite; tuttavia questo meccanismo è operante anche in reazioni generalizzate da assunzione del farmaco per via sistemica, quali l'eritema polimorfo, la sindrome di Steven Johnson, l'eritema fisso, le polmoniti da nitrofurantoina e idantoina.

### Approccio diagnostico

#### Criteri clinici

Nella raccolta dell'anamnesi dovrà essere posta attenzione ai seguenti elementi:

- 1) correlazione temporale tra assunzione del farmaco e comparsa dei sintomi;
  - 2) modalità di assunzione del farmaco e durata del trattamento;
  - 3) caratteristiche cliniche della manifestazione allergica in rapporto al tipo di reazione solitamente evocata dal farmaco in oggetto;
  - 4) precedenti assunzioni dello stesso farmaco ed eventuali reazioni ad esso o a farmaci della stessa classe.
- Nel caso non raro di assunzione contemporanea di più farmaci si deve tenere conto della probabilità di ciascuno di provocare reazioni allergiche e del quadro clinico correlato o meno al tipo di meccanismo immunologico coinvolto.

#### Criteri di laboratorio

Per i farmaci che inducono reazioni IgE-mediate è possibile eseguire test in vitro quali il RAST, che è affidabile per molecole che si comportano da antigeni completi.

mentre ha una validità limitata per gli apteni, data l'indisponibilità di un test che comprenda tutti i possibili metaboliti.

Ad esempio il RAST per la penicillina è disponibile solo per i derivati penicilloici e quindi la negatività del test non garantisce l'assenza di allergia. Il RAST per miorellassanti, quali saxametonio, pancuronio, vecuronio e alcuronio è dotato di buona sensibilità e specificità, anche se alcuni pazienti con IgE contro l'ammonio quaternario possono avere RAST positivo ma cutireazioni negative a causa dell'incapacità (soprattutto di pancuronio e vecuronio) di legare due molecole IgE a ponte e quindi di provocare il rilascio di mediatori nel test cutaneo. Altri test come il rilascio di istamina dai basofili o la trasformazione linfocitaria dopo incubazione con il farmaco in esame sono attualmente da considerare eccessivamente indaginosi.

Per la diagnosi di reazioni mediate da anticorpi IgG e IgM sono disponibili vari test in vitro per individuarli (emoagglutinazione, Coombs diretto e indiretto, radioimmunoprecipitazione, immunofluorescenza); nella porpora immunotrombocitopenica da farmaci i test idonei sono costituiti dalla fissazione del complemento e dalla liberazione del fattore 3 delle piastrine; nelle reazioni da immunocomplessi i metodi di dosaggio degli IC circolanti si sono invece rivelati di scarsa utilità.

#### Criteria strumentali

Le cutireazioni sono attendibili in caso di reazioni IgE-mediate e quindi, per quanto riguarda gli apteni, per la penicillina, di cui è disponibile il coniugato completo con determinante maggiore + carrier e determinanti minori, e per i derivati dell'ammonio quaternario. Tutti i farmaci ad alto peso molecolare che si comportano da antigeni completi possono essere testati sulla cute.

Nel caso non sia operante il meccanismo IgE-mediatore, la reattività al farmaco può essere saggiata mediante il test di tolleranza, che è giustificato (dati i potenziali pericoli) solo da reale necessità e urgenza di somministrare il farmaco. Tale test non va comunque eseguito con il farmaco evidenziato dall'anamnesi ma con un composto alternativo, molecolarmente diverso. Le modalità di esecuzione prevedono il controllo con placebo, per valutare l'attendibilità del paziente, e l'utilizzazione di dosi crescenti iniziando da 1/1000 della dose terapeutica e incrementando di 10 volte ad ogni successiva somministrazione fino a raggiungere la singola unità dose. L'intervallo di somministrazione dipende dal quadro clinico del paziente: per orticaria o asma, l'intervallo può essere di 30 minuti (test di tolleranza rapido), mentre per le reazioni ritardate l'intervallo deve essere di 24-48 ore (test di tolleranza lento) e richiede circa due settimane per il suo completamento.

#### Orientamento terapeutico

1) Il trattamento delle reazioni in atto prevede, oltre all'immediata sospensione del farmaco responsabile, la terapia farmacologica adeguata al quadro clinico; si veda al proposito la terapia già descritta per le singole allergopatie.

Segue

2) La sindrome di Steven-Johnson o di Lyell richiedono steroidi ad alto dosaggio, data la possibile progressione della reazione fino all'esito infausto.

3) Per la prevenzione di nuove reazioni è importante considerare le possibili reazioni crociate tra farmaci immunochimicamente simili (es.: penicillina e cefalosporine, ASA e FANS); per le reazioni a mezzi di contrasto iodato è disponibile un protocollo di premedicazione con antistaminici e steroidi.

4) Esiste la possibilità, se il trattamento risulta indispensabile, di effettuare una desensibilizzazione (es.: con penicillina o insulina) iniziando da quantità bassissime e incrementando la dose a intervalli di 20-30 minuti fino a raggiungere quella terapeutica.

## REAZIONI ALLERGICHE ALLE PUNTURE DI INSETTI

### Definizione

Le reazioni allergiche alle punture degli insetti appartenenti all'ordine degli Imenotteri, quali api, vespe e calabroni, caratteristicamente dotati di pungiglione, sono dovute alla reazione IgE-mediatore suscitata dal contatto tra gli allergeni del veleno inoculato con la puntura e gli anticorpi IgE specifici, adesi alla superficie di mastociti e basofili dei soggetti sensibilizzati, e di conseguenza alla liberazione in circolo dei mediatori dell'anafilassi.

*Frequenza.* In base agli studi più recenti l'allergia al veleno di Imenotteri interessa circa il 3% della popolazione generale, con una preferenza per il sesso maschile che tuttavia sembra dovuta solo alla maggiore esposizione alle punture. La mortalità corrisponde a circa 40 decessi per anno negli Stati Uniti (molto superiore a quella da morsi di serpenti velenosi) e a circa 20 in Europa, dove tuttavia appare sottostimata per la mancanza di dati da paesi importanti, tra cui l'Italia.

### Valutazione clinica

La reazione allergica più comune alla puntura di Imenotteri è la cosiddetta *reazione locale estesa*, caratterizzata da edema di diametro superiore ai 10 cm fino alla diffusione loco-regionale. Le *reazioni sistemiche* si manifestano secondo i quadri tipici dell'anafilassi e sono classificate in 4 gradi di crescente gravità: il 1° comprende le reazioni cutanee quali l'orticaria/angioedema, il 2° presenta in aggiunta i sintomi digestivi come vomito e diarrea, il 3° la dispnea (prevalentemente da edema laringeo) e il 4° lo shock anafilattico.

**Approccio diagnostico****Criteri clinici**

L'anamnesi è principalmente rivolta a delineare il tipo di reazione provocata dalla puntura e la relativa prognosi in base alla storia naturale di questa allergia. La prognosi è molto favorevole in caso di reazioni locali estese, che sono seguite molto raramente da reazioni con pericolo di vita alla successiva puntura. Le reazioni sistemiche hanno invece un rischio di anafilassi a nuove punture valutabili nel 20-30% per quelle di 1° e 2° grado (5% nei bambini) e nel 40-60% per quelle di 3° e 4° grado.

L'identificazione dell'imenottero responsabile è invece spesso incerta, non essendo in grado la maggior parte dei pazienti di riconoscere gli elementi morfologici che distinguono gli api dai vespidi. L'unico particolare che può orientare il riconoscimento è rappresentato dalla perdita del pungiglione con la puntura, che avviene costantemente nell'ape e più raramente nei vespidi. In caso di riconoscimento affidabile il dato anamnestico di una eventuale tolleranza a nuove punture da parte di insetti della stessa specie dopo una reazione sistemica, rende superflui i provvedimenti terapeutici.

**Criteri strumentali**

Le cutireazioni con veleno purificato sono un test di elevata sensibilità e specificità e consentono molto spesso l'identificazione dell'imenottero responsabile. Richiedono tuttavia la tecnica dell'intradermoreazione e quindi l'introduzione per via parenterale di dosi, sia pure molto piccole, di veleno che possono, in rari soggetti con spiccata ipersensibilità, provocare reazioni allergiche. È pertanto necessario che esse vengano eseguite in centri specializzati.

Il test di provocazione con puntura dell'imenottero identificato dai test diagnostici, largamente adottato da Scuole Allergologiche europee e soprattutto da quella olandese, ambirebbe rappresentare il "gold standard" della diagnosi identificando i soggetti nei quali si instaura la tolleranza spontanea al veleno, tuttavia espone i pazienti ulteriormente reattivi al pe-

ricolo di un'anafilassi potenzialmente anche fatale e nelle linee guida ufficiali sia americane che europee non è compreso tra i test diagnostici consigliati.

**Criteri di laboratorio**

I test in vitro, volti alla misurazione delle IgE specifiche per i veleni, presentano i limiti di sensibilità, già riportati nella diagnosi di altre allergopatie e sono quindi proponibili più nel monitoraggio della terapia desensibilizzante che in fase diagnostica. Il test dell'inibizione del RAST, eseguibile in laboratori specializzati, può invece risultare utile nei soggetti con apparente pluripositività per i veleni, potendo individuare quello realmente in causa. Il test di rilascio di istamina dai basofili messi a contatto con il veleno specifico ha lo stesso significato del test cutaneo ma è molto più costoso e pertanto improponibile per uso routinario.

**Orientamento terapeutico**

1) Il trattamento d'urgenza delle reazioni sistemiche si basa prevalentemente sull'adrenalina, unico farmaco in grado di antagonizzare rapidamente l'azione dei mediatori dell'anafilassi. L'adrenalina può essere autosomministrata al paziente mediante dispositivi automatici, disponibili anche in Italia, che inoculano quantità pre-dosate del farmaco. Vanno tuttavia tenute in considerazione le situazioni che ne controindicano l'uso, quali le cardiopatie e la gravidanza.

2) Le reazioni alle punture possono essere prevenute mediante la terapia desensibilizzante con veleno purificato, che risulta proteggere dall'anafilassi oltre il 95% dei soggetti trattati e che, se protratto per almeno 5 anni, sembra garantire il mantenimento a lungo termine della tolleranza. A tale trattamento sono ammessi tutti i pazienti adulti con reazioni sistemiche di qualsiasi grado, mentre i bambini devono essere sottoposti solo in caso di reazioni con interessamento respiratorio e cardiovascolare, data la prognosi molto favorevole delle reazioni solo cutanee.