IL METODO IN MEDICINA CLINICA

Carlo Zanussi Editor in chief Giancarlo Palmieri, Gianfranco Rizzato Editors





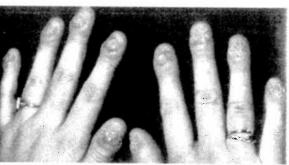


Fig 3 Sindrome con iper-lgE. Nel pannella di sinistra è raffigurato l'esito di ascessi cutanei. Nel pannello di destra è rappresentata l'onicomicosi che frequentemente si osserva in tali pazienti

quelli di IgA ed IgE aumentati. Nel tempo, i pazienti tendono a sviluppare linfopenia, con difetto numerico dei linfociti Te, in minore misura, B. La diagnosi definitiva viene assicutata dalla valutazione dell'espressione della proteina WASP e dalla ricerca di mutazioni del gene.

In assenza di trattamento, la forma classica della malattia gravata da prognosi severa; la maggioranza dei pazienti decede infatti entro i 20 anni a seguito di emorragie fatali, infezioni gravi o tumori. La piastrinopenia della sindrome di regola non risponde alla somministrazione di cortisonici e immunoglobuline, ma in una quota elevata dei casi recede on la splenectomia, che tuttavia comporta rischi infettivi magiori. L'antibioticoprofilassi e la somministrazione regolare di immunoglobuline endovena sono indicate per prevenie le infezioni batteriche; nei soggetti con infezioni ricorenti da herpes è utile l'acyclovir. I soli accorgimenti dietetitono in genere insufficienti a controllare l'eczema, che rihiede trattamento con steroidei topico o anche per via sistemica. Eventuali manifestazioni autoimmuni vanno trattate on opportuni immunosoppressori.

Al momento, l'unica terapia risolutiva delle forme tipiche malattia è rappresentata dal trapianto di cellule staminali matopoietiche.

Sindrome con iper-IgE

È caratterizzata da infezioni ricorrenti di origine batterica (specie da Stafilococco) a carico della cute e dei polmoni (frequente lo sviluppo di pneumatoceli). Comune è l'onicomicosi (Fig. 3). L'eczema, presente nella maggior parte dei pazienti, ha distribuzione atipica. I lineamenti facciali sono grossolani. Un elemento caratteristico è rappresentato dal ritardo nella caduta dei denti decidui. I segni di interessamento dello scheletro comprendono la scoliosi e l'aumentato rischio di fratture. I livelli di IgE sieriche, molto elevati inizialmente (anche > 10000 kU/L), possono nel tempo significativamente ridursi. La terapia si basa soprattutto sul controllo delle infezioni.

Bibliografia essenziale

- Stiehm ER, Ochs HD, Winkelstein JA: Immunologic disorders in infants and children. Saunders Ed., 2004.
- Ugazio AG, Duse M, Notarangelo LD, Plebani A, Porta F: Il bambino immunodepresso. Perché lo è e come va difeso. Casa Editrice Ambrosiana, Milano, 1995.
- Notarangelo L, Casanova JL, Fischer A, Puck J, Roasen F, Seger R, Geha R: Primary immunodeficiency diseases: an update. J Allergy Chn Immunol 2004; 114:677-687

SEZIONE N. 4
MALATTIE
MMUNOALLERGICHE.
REUMATOLOGICHE E
STEOMETABOLICHE

ANAFILASSI

PARTE III

MALATTIE ALLERGICHE

4711174

ELIDE A. PASTORELLO, ANNA MARIA ROBINO, GIUSEPPE SCIBILIA, CRISTOFORO INCORVAIA

ilassi è definita come una reazione sistemica imcausata dal rilascio IgE-mediato di mediatori da i mastociti tissutali e dei basofili periferici (1). Le zioni cliniche riguardano in particolare cute, aptrointestinale, respiratorio e cardiovascolare. I che predominano per importanza sono l'ostruzione

respiratoria e il collasso cardiocircolatorio, ma fanno parte dell'anafilassi anche quadri clinici da interessamento cutaneo (eritema, orticaria, angioedema) e gastrointestinale (vomito, diarrea, algie addominali) (2). La presentazione clinica dell'anafilassi permette di definirne la gravità: la classificazione introdotta da tempo per le reazioni al veleno di

Tabella 1 Classificazione di gravità dell'anafilassi

Grado di gravità	Quadro elínico
I	Orticaria generalizzata, ansia
П	Angioedema, rinocongiuntivite, sintomi addominali (dolore, nausea, vomito, diarrea)
Ш	Edema laringeo, disfonia, disfagia, dispnea
IV	Collasso circolatorio, cianosi, perdita di coscienza, incontinenza sfinterica

imenotteri può risultare di particolare utilità a tale riguardo (Tab. 1).

L'anafilassi propriamente detta è una reazione acuta da spersensibilità IgE mediata, caratterizzata da sintoni riteribili all'interessamento di almeno due degli organi bersaglio sopramenzionati, per l'esposizione ad allergeni nori, quali alimenti, farmaci e veleno di imenotteri. Si definisce invece reazione anafilattoide un'entità clinica i cui sintomi sono indistinguibili da quelli dell'anafilassi ma che è causata da meccanismi non IgE-mediati, quali la liberazione diretta dei mediatori mastocitari o la degranulazione complemento-mediata di mastociti o basofili (3). Agenti che provocano anafilassi non IgE-mediata sono soprattutto farmaci, quali ad esempio FANS e mezzi di contrasto iodato.

Esordio e storia naturale

L'incidenza di anafilassi nella popolazione generale è calcolata attorno ai 10-20 casi per 100000 abitanti all'anno (4-6); tuttavia, essa è probabilmente sottostimata sia perché non esiste una definizione di consenso del termine "anafilassi", sia perché mancano test diagnostici specifici. L'anafilassi esordisee prevalentemente in età adulta e non raramente in età avanzata, quando si tratta di farmaci, mezzi di contrasto e veleno di imenotteri (7). L'esordio durante l'infanzia e l'adolescenza e correlato soprattutto con la sensibilizzazione ad alimenti. La storia naturale dell'anafilassi nell'allergia al veleno degli imenotteri prevede la possibilità che dopo l'episodio iniziale si sviluppi una tolleranza spontanea e che quindi al nuovo contatto con l'allergene responsabile non si verifichi alcuna reazione. Un fattore correlato allo sviluppo di tolleranza e il tempo trascorso dalla reazione precedente, con una probabilità di ulteriore reazione che diminuisce con l'aumentare del tempo: tuttavia non è possibile prevedere nel singolo individuo la risposta al nuovo contatto con l'allergene in catisa.

Diagnosi

Deve essere distinta la diagnosi clinica di malattia da quella eziologica, con identificazione dell'agente responsabile. L'anafilassi può comprendere un'ampia serie di sintoni (riportati nella Tab. 2). Caratteristici dell'anafilassi sono sordio improvviso e la rapida evoluzione dei sintoni d rificano nell'arco di pochi minuti dall'esposizione causale. Tuttavia il tempo di latenza necessario per l'importanti za dei sintomi è variabile a seconda dell'agente eziologica ca 30 minuti per gli alimenti, 15 per le punture d'inscrito. i farmaci e mezzi di contrasto (8). In caso di presentazione a pica, con insorgenza rapida dei sintomi, interessamento comitante di almeno due degli apparati bersaglio ed zione ad allergeni noti al paziente, l'anafilassi è noti al conoscibile. La presentazione può peraltro prevedente una forma bilissea nella quale, a distanza d**i qualche ora di** regressione del quadro clínico. Esintomi si ripresent no so con quarta anche magnore, e una forma protratta a lent issonizame. Un marcatore sierologico utile nella diagnosi di anafilassi è la triptasi, prodotta dai mastociti attivati che pe giunge un picco dopo 30 minuti dall'esordio dei sintenzio permane elevata nel siero per circa 4 ore.

Tuttavia, la diagnosi può essere problematica presenza di sintomi solo cardiovascolari sia per la coscienza che impedisce la raccolta dei dati anam che il riconoscimento della causa scatenante può cile, dato che il paziente può non averla identi accade alla prima reazione a un alimento o a un i pure in caso di assunzione inconsapevole di un forma nascosta. Ciò accade molto frequentemen

Tabella 2 Segni e sintomi associati ad anafilassi

Apparato	Segno o sintomo
Cutaneo	Angioedema
	Orticaria
	Prurito
	Eritema volto
Respiratorio	Dispnea
	Sibili respiratori
	Costrizione laringea
	Rinocongiuntivite
Digerente	Angioedema orale
	Vomito
	Nausea
	Algie addominali
	Distagia
	Diarrea
Candiovascolare	Tachicardia
	Sincope
	Ipotensione
	Shock
	Dolore toracico
	Bradicardia

l'arachide e con alimenti del gruppo noci (nocciola, noce, anacardo, noce brasiliana, pistacchio, mandorla) nei paesi anglosassoni, ma anche con altri alimenti, quali latte, uovo, soia, pesce, crostacei e altri ancora, che possono anche solo contaminare alimenti comunemente assunti al ristorante oppure essere presenti ma non dichiarati in preparazioni alimentari (nonostante le leggi vigenti sull'etichettatura). Reazioni gravi possono essere causate anche da alcuni tipi di frutta fresca, come è il caso della pesca nell'area mediterranea. Esistono inoltre fattori scatenanti che possono favorire o aggravare la reazione anafilattica, quali l'esercizio fisico, l'alcool e alcuni firmaci quali FANS, ACE-inibitori e beta-bloccanti. I soggetti asmatici sono particolarmente a rischio di reazioni gravi, soprattutto se la sintomatologia asmatica è mal controllata. Nel caso dell'anafilassi il comune iter diagnostico allergologico, basato su test in vivo e in vitro, risulta ostacolato da vari fattori, il primo dei quali è costituito dalla potenziale pericolosità dei test. Per quanto riguarda infatti l'allergia alimentare, la metodica che generalmente rappresenta il "gold standard" della diagnosi, cioè il test di provocazione in doppio cieco contro placebo, deve essere evitato per non esporre Il paziente a un'ulteriore reazione anafilattica ed è giustificato solo in caso di alimenti nutrizionalmente importanti il cui ruolo causale sia fortemente in dubbio. I test cutanei con alimenti possono indirizzare il sospetto in base alle positività e negatività ottenute ma la loro accuratezza diagnostica è insufficiente, così come quella dei test in vitro per il dosaggio delle IgE specifiche con metodiche tipo il CAP/RAST. Tali test sono infatti gravati da un elevato numero di falsi negativi, dovuti alla labilità degli allergeni alimentari, in particolare degli alimenti vegetali che vengono degradati durante il processo di estrazione, e da un alto numero di falsi positivi, dovuti alla presenza di allergeni cross-reattivi tra inalanti e alimenti. In alcuni casi è necessario ricorrere ai test cutanei con alimenti freschi, soprattutto se si sospetta un'allergia a frutta e verdura fresca, i cui allergeni sono in genere molto labili ai trattamenti e possono non essere rappresentati nei comuni estratti commerciali, oppure quando la reazione allergica è causata da alimenti poco comuni, come il lupino, il litchi e i molluschi per i quali non esistono in commercio

to riguarda i farmaci, i test cutanei e quelli in vitendibili solo per gli antibiotici beta-lattamici,
le altre molecole l'unica possibilità diagnostica è
olleranza con somministrazione diretta della sousa, di norma da sconsigliare perché spesso perinon applicato per farmaci diversi da quelli potencausa.

via essere precisato che un'anamnesi molto acgliata permette spesso di evidenziare precedenstesso agente, a volte di grado minore e quinse non per l'insistenza del medico, e di acquio elementi di certezza sulla responsabilità di o alimento o farmaco. Nel caso la causa sospetta sia il lattice (anafilassi durante procedure medico-chirurgiche) sono disponibili test *in vitro* per il dosaggio di IgE specifiche e test cutanei, da utilizzare con prudenza dato che in alcuni casi questi sono risultati associati alla comparsa di reazioni anafilattiche; in caso di negatività di entrambi i test è possibile praticare un test d'uso, portando il lattice direttamente a contatto con la cute e la mucosa orale, per escludere definitivamente la diagnosi di allergia al lattice nei casi dubbi.

La diagnosi di anafilassi da veleno di imenotteri non presenta problemi per l'evidente rapporto di causa ed effetto con la puntura e l'elevata affidabilità dei test diagnostici con veleno purificato, disponibili per l'ape (Apis mellifera) e i tre generi di vespidi presenti in Italia, costituiti da Vespula species, Polistes species e Vespa crabro. I test comprendono il dosaggio delle IgE specifiche mediante il metodo del CAP/RAST e le cutireazioni con veleni purificati utilizzando il metodo dello skin prick test con estratto alla concentrazione di 100 µg/ml, seguito da intradermoreazioni con estratto alla concentrazione di 0.1 e di 1 µg/ml. Le cutireazioni rappresentano il test diagnostico d'elezione per la loro elevata sensibilità, rapidità, sicurezza e basso costo.

Altra possibile causa di anafilassi è l'esercizio fisico, isolato o associato al pasto, con o senza allergia alimentare. Per tali quadri patologici, definiti secondo la dizione anglosassone "exercise-induced anaphylaxis" e "food-dependent, exercise-induced anaphylaxis", la diagnosi è spesso basata unicamente sulla storia clinica che nella maggior parte dei casi è estremamente suggestiva; nei casi dubbi è necessario sottoporre il paziente ad un test da sforzo, o ad un test di scatenamento con alimento in doppio cieco con placebo seguito da esercizio fisico.

In un numero non trascurabile di casi non è tuttavia possibile identificare alcun agente responsabile e si deve fare diagnosi di anafilassi idiopatica.

Diagnosi differenziale

In caso di anafilassi con sintomi esclusivamente di tipo cardiovascolare, la diagnosi differenziale è da porre con condizioni quali la sincope vasovagale, lo shock ipovolemico, l'epilessia, l'infarto miocardico acuto e le gravi aritmie (9). I sintomi respiratori possono essere confusi con epiglottiti, ostruzione respiratoria da corpo estraneo, asma acuto, embolia polmonare. Il ricorso a indagini urgenti quali ECG, EEG, TC torace ed esami ematochimici consente generalmente di riconoscere la patologia in atto. È comunque di grande utilità il dosaggio della triptasi, che risulta elevata, oltre che nell'anafilassi, solo nel caso di mastocitosi.

Terapia

La terapia farmacologica dell'anafilassi si basa sulla somministrazione di adrenalina, potente stimolatore dei recettori alfa e beta adrenergici che esercita una serie di azioni farmacologiche (9) quali intensa broncodilatazione, vasocostrizione rapida e potente, con aumento della pressione sanguigna, ridistribuzione del flusso ematico (aumento a livello epatico e cardiaco, riduzione a livello renale e polmonare). Essa determina anche una cardiostimolazione diretta, con aumento della frequenza (per stimolazione anche dei recettori delle cellule del pacemaker) e della gittata cardiaca, per incremento della forza di contrazione, accelerazione della velocità di tensione isometrica e della velocità di rilassamento. L'adrenalina esercita inoltre effetti sul sistema nervoso centrale e sul metabolismo, con aumento della glicemia e della secrezione di glucagone e aumento della concentrazione di acidi grassi liberi. Il farmaco è attivo solo per via parenterale, con la massima rapidità d'azione per la via endovenosa (da utilizzare in casi estremi e dopo diluizione), seguita dalla via intramuscolare (che è quella maggiormente consigliata) e da quella sottocutanea.

La dose iniziale, che deve essere somministrata il più precocemente possibile da qualunque sanitario o persona addestrata, è 0.3-0.5 mg negli adulti e 0.01 mg/kg nei bambini di preparazioni 1:1000. Sono disponibili in Italia autoiniettori automatici che contengono quantità pre-dosate di adrenalina auto-somministrabili. Se i sintomi persistono è necessaria l'ospedalizzazione rapida per proseguire con ulteriori somministrazioni ogni 10-15 minuti oppure con infusione endovenosa (fiale 1:10.000). È stato riportato che circa un terzo dei soggetti con anafilassi necessitano di più di una dose di adrenalina per superare l'episodio. Data la stimolazione di vari apparati corporei, gli effetti collaterali sono inevitabili e consistono in tachicardia con possibili aritmie (eventualmente anche gravi), tremore, agitazione, cefalea, astenia, pallore. Questi effetti sono dose-dipendenti e si sviluppano più facilmente in soggetti con ipertiroidismo, ipertensione arteriosa, psicosi o nevrosi. Raramente l'improvviso aumento pressorio può provocare emorragie cerebrali. I β-bloccanti ostacolano l'azione dell'adrenalina e in soggetti trattati con tali farmaci possono essere necessarie dosi più elevate. Altri farmaci controindicati sono gli anestetici generali, gli antidepressivi triciclici e gli inibitori delle MAO.

In caso di risposta incompleta all'adrenalina trova indicazione la somministrazione di plasma expander, dopamina e altri vasopressori. All'adrenalina possono essere aggiunti farmaci antistaminici (ad esempio prometazina fiale da 10 mg o clorfenamina fiale da 50 mg) e cortisonici (ad esempio metilprednisolone, fiale da 250 mg, oppure idrocortisone, fiale da 1 g), che tuttavia non hanno alcun ruolo nella fase immediata della reazione. I cortisonici sono comunque utili per prevenire l'anafilassi bifasica o protratta.

Prevenzione e profilassi

La prevenzione ideale dell'anafilassi si basa sull'identificazione e l'eliminazione dell'agente responsabile ma in varie situazioni questo non risulta praticabile.

In caso di anafilassi da veleno di imenotteri puo tuata una prevenzione mediante l'immunote che è in grado di proteggere dalle reazioni soggetti trattati ed è in ogni caso in grado di eventi fatali. La sua applicazione in caso di controversa, dato che in alcuni studi ha avuto succentri non è stata tollerata. La durata di trattamente consigliata corrisponde a 5 anni, che è mantire il mantenimento a lungo termine della punture nella quasi totalità dei pazienti. Anche so la mastocitosi rappresenta un fattore di rischio no state riportate reazioni fatali in soggetti con qua logia dopo interruzione dell'immunoterapia.

Anche l'anafilassi da farmaci può essere prevenura diante desensibilizzazione farmaco-specifica, che perale indicata solo quando è assolutamente necessaria l'utilizzazione del farmaco a cui il paziente è sensibilizzato, come può avenire in caso di allergia a un antibiotico, in presenza di un antibiogramma senza altre opzioni o in caso di allergia a antitumorali o ad insulina od altri ormoni.

La premedicazione farmacologica mediante corticosteroidi ad alta dose e antistaminici costituisce una possibilità alternativa nell'anafilassi da farmaci ed è di prima scelta per prevenire le reazioni a mezzi di contrasto iodati.

Il paziente che abbia presentato un episodio di anafilassi. qualunque sia l'agente eziologico implicato, deve essere educato riguardo alle misure da adottare per evitare future reazioni. Così al paziente allergico a farmaci andrà fornito un elenco delle specialità medicinali che contengono il principio attivo in causa o molecole cross-reattive, al paziente allergico al veleno di imenotteri andranno consigliate regole com portamentali da seguire per ridurre il rischio di punture mentre il paziente allergico ad alimenti deve essere istruito sulla lettura ed interpretazione delle etichette dei prodotti alimentari preconfezionati. I pazienti che possono, nonostante tali precauzioni, essere a rischio di ulteriore esposizio ne all'allergene in causa (es. punture di insetti, allergent alle mentari nascosti) devono ricevere un kit d'emergenza per automedicazione contenente adrenalina per automiezione e antistaminici, e devono essere istruiti sul riconoscimento preco ce dei sintomi di anafilassi.

Bibliografia

- Joint Task Force of Practice Parameters: The diagnosis and management of anaphylaxis. J Allergy Clin immunol 1998, 101: 5465-528.
- 2. Kemp S, Lockey RF, Wolf BL, et al: Arch Intern Med 1995; 155: 1749-54.
- 3. Ring J, Behrendt H: Anaphylaxis and anaphylactoid reactions.
- 4. Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, Marcy SM, Brust M. Epidemiology of anaphylaxis among children and another and a health maintenance organization. J Allery Clin 1:536-42
- 5. Yocum MW, Butterfield JH, Klein IS, et al. Epidemiology of a population of the country of the population based study. J 48 (2011) 1999; 104:452-456

- 6. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. Clin Exp Allergy 2003: 33: 1033-40.
- 7. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, et al: Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 2005; 60: 443-51.
- 8. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. Clin Exp Allergy 2000; 30: 1144-50.
- 9. Lieberman P, Kemp S, Oppenheimer J, et al (eds). The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: S483-523.

SEZIONE N. 4
MALATTIE
IMMUNOALLERGICHE.
REUMATOLOGICHE E
OSTEOMETABOLICHE

ASMA E RINOCONGIUNTIVITE ALLERGICA

PARTE III

MALATTIE ALLERGICHE

4/111/5

ELIDE A. PASTORELLO, LUCA BALOSSI, CRISTOFORO INCORVAIA

Asma bronchiale e rinocongiuntivite vengono considerate in modo unitario, come manifestazioni di flogosi allergica delle vie respiratorie, non solo per la loro associazione epidemiologica (ad esempio l'80% dei soggetti asmatici presenta anche rinite) ma anche perché le vie aeree superiori e infenor costituiscono un'unità anatomo-funzionale. La relazione tra rinite e asma è talmente stretta che le due condizioni posono essere viste come un'unica sindrome, cosicehé si può parlare di "sindrome respiratoria allergica cronica".

La prevalenza delle allergopatie respiratorie è aumentata significativamente negli ultimi 15 anni e attualmente in Europa viene stimata nell'1-6% per l'asma e nel 10-36% per la inocongiuntivite ma le percentuali aumentano molto se nei soggetti studiati è già presente una delle due condizioni (1, 2).

Le due malattie sono state oggetto di documenti di consenso, rappresentati per l'asma da "Global Initiative for Asthma" (GINA) (3) e per la rinite da "Allergic rhinitis and its Impact on Asthma" (ARIA) (4). In tali documenti, l'asma viene definito come una "sindrome infiammatoria delle vie acree, caratterizzata da episodi di ostruzione bronchiale reversibile, spontaneamente o in seguito a terapia, sintomi ricomenti e iperreattività bronchiale aspecifica" e la rinite come un disordine del naso indotto da infiammazione IgEmediata, con sintomi di rinorrea, ostruzione e starnutazione reversibili spontaneamente o in seguito a terapia". Appare evidente anche in queste definizioni la stretta analogia tra le due patologie, accomunate dalla flogosi allergica, causata dal filascio di mediatori quali istamina, leucotrieni, prostaglandine etc., indotto dal contatto tra gli allergeni e gli anticorpi gE specifici adesi alla superficie delle cellule effettrici quali

Esordio e storia naturale

In caso di esordio nell'infanzia, la successione caratteristie quella che definisce la cosiddetta "marcia allergica" che

inizia con la dermatite atopica, prosegue con l'asma e poi con la rinocongiuntivite. Nell'adulto è invece tipico l'esordio con rinocongiuntivite che può essere seguita a variabile distanza di tempo dallo sviluppo di asma. Le decadi di vita maggiormente interessate sono comunque le prime, in quanto è raro assistere a esordi oltre i 50-55 anni. La storia naturale prevede la remissione spontanea della malattia la cui durata può essere peraltro molto variabile. Studi recenti hanno riportato che la maggior parte dei soggetti con asma e rinocongiuntivite presentano ancora sintomi a 8-10 anni di distanza dall'esordio. Sono comunque possibili durate di particolare brevità, specialmente in associazione a variazione nell'esposizione all'allergene specifico, oppure molto prolungate. Nell'asma di lunga durata possono anche verificarsi modificazioni anatomiche (rimodellamento) che rendono irreversibile l'ostruzione bronchiale e quindi non permettono più la remissione di malattia.

Diagnosi

Diagnosi clinica dell'asma

I sintomi caratteristici dell'asma sono la dispnea, i sibili respiratori, la costrizione toracica e la tosse. La diagnosi di certezza viene peraltro assicurata dall'effettuazione di una spirometria e in particolare dalla misurazione del volume espiratorio massimo in un secondo (VEMS) e del picco espiratorio di flusso (PEF), che indicano il grado di ostruzione bronchiale. La sintomatologia prevede sia fasi di riacutizzazione, caratterizzate dall'insorgere, più o meno improvviso, di dispnea intensa e sibili diffusi ed esemplificate clinicamente dal broncospasmo della reazione immediata e tardiva dopo esposizione allergenica sia fasi intercritiche. Queste a loro volta si differenziano in base al grado di ostruzione permanente, espresso dai valori di funzionalità respiratoria (VEMS o PEF) e dal grado di iperreattività bronchiale (mi-

surabile mediante test con metacolina) che si manifesta con la presenza di asma da sforzo, da risata, da freddo ecc., dalla labilità (> 20%) dei valori di PEF e dall'entità dei sintomi oltre che dal numero di risvegli notturni e dalla limitazione delle attività quotidiane.

In base a sintomi e segni, nel già citato documento GINA (3) è stata proposta una classificazione in 4 livelli di gravità crescente che serve soprattutto a impostare uniformemente i criteri terapeutici (Tab. 1). In tutti i gradi è comunque possibile l'attacco acuto, rappresentato da episodi di broncospasmo di entità variabile. Quando è severo, esso costituisce un'emergenza clinica di notevole impegno che richiede la valutazione dei valori emogasanalitici, della compromissione della forza dei muscoli respiratori accessori, di segni quali la comparsa di polso paradosso e dell'entità e della durata dell'ostruzione.

Attacchi più lievi possono essere la conseguenza di esposizione di breve durata all'allergene specifico ma anche a infezioni virali, a esercizio fisico, a inalazione di nebbia o aria fredda, ad assunzione di acido acetilsalicilico e simili, in soggetti intolleranti.

Come accennato in precedenza, l'iperreattività bronchiale è un importante parametro dell'asma e può essere misurata mediante test di provocazione aspecifico con metacolina, una sostanza acetilcolino-simile che può essere inalata senza problemi dal soggetto sano ma che nell'asmatico determina una bronco-ostruzione tal per cui si osserva una correlazione tra la dose soglia capace di indurre broncospasmo (PD20=dose provocativa che induce una diminuzione del VEMS di almeno il 20%) e flogosi bronchiale. In un paziente con prove respiratorie nella norma, l'esclusione di asma può essere fatta solo in base ad un test per la metacolina negativo.

Diagnosi clinica della rinocongiuntivite

I sintomi della rinocongiuntivite allergica sono rappresentati da rinorrea, prurito nasale, starnutazione e ostruzione nasale, lacrimazione, prurito oculare, iperemia e chemosi Analogamente a quanto già proposto per l'asma, la more stata classificata nel documento ARIA (4) in rinite tente (sintomi presenti per meno di 4 giorni alla settimana e per meno di 4 settimane) e rinite persistente (sintomi presenti per più di 4 giorni alla settimana e per più di 4 settimane È inoltre utile, soprattutto ai fini terapeutici, distinguere se sono predominanti i sintomi di starnutazione e rinorea (sneezers/runners) oppure di ostruzione nasale (blockers). Situazioni particolarmente prolungate danneggiano la mucosa e i recettori nervosi (iposmia, anosmia) o provocano risposte tissutali iperergiche (ipertrofia dei turbinati, poliposi nasale). Particolare attenzione va posta all'individuazione delle complicanze rappresentate da sinusiti e otiti medie sierose. L'esame obiettivo mediante rinoscopia o endoscopia nasale permette di rilevare la presenza a carico dei turbinati di edema, ipertrofia, micropolipi o polipi e di valutare il colore della mucosa, che si presenta più comunemente pallida ma può essere intensamente iperemica nelle fasi acute

Diagnosi differenziale

Per l'asma le condizioni morbose da differenziare sono la disfunzione delle corde vocali, l'asma o tosse da farma de ta-bloccanti, ACE-inibitori), il reflusso gastroesofago spergillosi broncopolmonare allergica, il Churg-Strass la dispnea funzionale e, nelle fasce di età più avanzate, la

Tabella 1			
Livelli di	gravità	dell'asma	

Livello di gravità	Sintomi	Asma notturno	PEF o VEMS	Monitorare
Livello 1 Asma lieve intermittente	Meno di una volta alla settimana Paziente asintomatico e con PEF normale al di fuori delle crisi	Meno di 2 volte al mese	> 80% del teorico variabilità del PEF < 20%	Sintomi
Livello 2 Asma lieve persistente	Più di una volta alla settimana, ma non tutti i giorni	Più di 2 volte al mese	> 80% del teorico variabilità del PEF 20-30%	Sintomi e PEF
Livello 3 Asma moderato persistente	Quotidiani. Uso continuo di beta2-stimolanti Le riacutizzazioni interferiscono con le normali attività	Più di una volta alla settimana	60%-80% del teorico variabilità del PEF > 30%	Sintomi e PEF
Livello 4 Asma grave persistente	Continui Attività fisica ridotta	Frequente	<60% del teorico variabilità del PEF > 30%	Sintomi e PEF

Un'analisi accurata del tracciato spirometrico e il riindagini quali esofagogastroduodenoscopia, Rxgrafia de ed ecocardiogramma per escludere altre malattie sono sempre in grado di identificare i soggetti asmatici. Nei dubbi il test con metacolina è sempre risolutivo, confermando la diagnosi di asma.

La rinocongiuntivite con sintomi concomitanti nasali e culari deve essere distinta da un'eventuale forma infettiva, carterizzata da secrezioni dense e spesso mucopurulente mece che acquose. La rinite isolata entra in diagnosi differnziale con rinite non allergica eosinofila (NARES), rinite da famaci, rinite ormonale, rinite atrofica, rinite idiopatica e poliposi nasale. L'esame obiettivo e endoscopico e i risultati di eventuali test accessori permettono generalmente di porre adagnosi corretta. Va sottolineato che la TAC del massico-facciale permette di distinguere in maniera certa le forme complicate da sinusite e poliposi.

Indagini accessorie

Di crescente importanza è il monitoraggio dell'ECP (comoniil cationic protein) per la valutazione dell'andamento
dinco di asma e rinite persistenti. La valutazione delle cellule presenti nell'espettorato indotto (nell'asma si osserva
una prevalenza di eosinofili) e nel secreto nasale può parimenti apportare dati utili al monitoraggio ed alla diagnosi.
Può essere utile in casi selezionati la coltura dei micofiti nell'ambiente di vita e la misurazione della DLCO per evidenziare un'iniziale alterazione del transfer. Per una diagnosi
delle complicanze è indispensabile effettuare una TAC ad alnisoluzione che consenta uno studio preciso del tessuto

Per quanto riguarda altre indagini relative alle vie aeree, va osservato che la misurazione dell'ossido nitrico nell'aria espirata (sia bronchiale sia nasale) viene attualmente applicata in modo crescente, data la correlazione tra livelli elevati di questa sostanza e la flogosi respiratoria.

Diagnosi eziologica

I test allergologici

L'identificazione dell'agente responsabile può essere effettuat con i test allergologici, che sono volti a dimostrare la presenza di anticorpi IgE specifici per gli allergeni inalanti. Il test di primo livello, data la semplicità di esecuzione e il baso costo, è rappresentato dalle cutireazioni con estratti allergenici, oggi eseguibili con la tecnica del prick test. La omparsa, dopo 15-20 minuti, di un pomfo di almeno 5 mm diametro è indicativa di sensibilizzazione allergica. Gli estratti da testare sono generalmente rappresentati da pollini, acari della polvere, derivati epidermici di animali domestici e micofiti, ma altri estratti possono essere aggiunti al

pannello di base in caso di sospetto clinico (per esempio lattice, scarafaggio, etc).

La ricerca di IgE specifiche (RAST) nel siero fornisce risultati analoghi e, con i test di recente generazione quali il CAP System, sensibilità e specificità simili a quelle delle cutireazioni, tuttavia il costo elevato e la mancata disponibilità di risultati immediati costituisce uno svantaggio rispetto a queste e propone i test *in vitro* principalmente in caso di impossibilità a eseguire le cutireazioni (per esempio per concomitante terapia con antistaminici) o per allergeni, quali i micofiti, la cui standardizzazione non è ancora definitiva.

È raro che si renda necessaria l'effettuazione di test di provocazione che si eseguono mediante contatto diretto dell'estratto allergenico con l'organo bersaglio. La positività di questi test viene stabilita con criteri strumentali nel test di provocazione bronchiale, che è positivo in caso di diminuzione del valore di VEMS di almeno il 20%, mentre nel test di provocazione nasale può basarsi solo sul rilievo dei sintomi o sulla misurazione della pervietà nasale mediante rinoreomanometria e nel test di provocazione congiuntivale si basa sulla comparsa di iperemia e lacrimazione.

Correlazione tra risultati dei test e dati anamnestici

La diagnosi eziologica di certezza viene raggiunta se i risultati dei test allergologici, che di per sé indicano sensibilizzazione ma non necessariamente allergia clinica, concordano con la storia clinica del paziente e in particolare con la durata dei sintomi. Per la diagnosi di pollinosi va ricordato che le stagioni delle principali piante allergeniche comprendono: il periodo gennaio-marzo per le Cupressacee, febbraio-aprile per le Betulacee, aprile-giugno per le Graminacee e luglio-settembre per le Composite (che comprendono anche l'ambrosia). La pollinosi da Parietaria è più difficile da schematizzare in quanto la fioritura di questa pianta ha una durata limitata ai mesi di tarda primavera-estate al Centro-Nord e nelle regioni meridionali (in particolare in Sicilia) può durare 8-9 mesi potendo quindi essere considerata come un allergene persistente. Da segnalare per la sua gravità è la pollinosi da Ambrosia che si verifica solo al Nord ove, soprattutto in Lombardia, costituisce una vera e propria emergenza socio-sanitaria. I micofiti possono associarsi a sintomi stagionali nel caso di specie a crescita esterna come l'Alternaria ma anche a sintomi cronici se le muffe si sviluppano nell'ambiente domestico.

Sintomi perenni, seppure con modificazioni stagionali in rapporto a variazioni di concentrazione allergenica, sono invece presenti in caso di responsabilità degli acari della polvere quali *Dermatophagoides pteronyssinus* e *farinae* o di derivati epidermici di animali.

L'anamnesi può inoltre indirizzare la diagnosi verso una responsabilità di agenti lavorativi (per esempio le farine per i panettieri o gli isocianati per i mobilieri) o di farmaci quali i FANS (asma da aspirina) che può essere dimostrata con appositi test di provocazione o sulla base della storia clinica.

Terapia

Il trattamento dell'asma e della rinocongiuntivite si basa sul controllo dell'esposizione agli allergeni, sulla terapia farmacologica e, quando indicata, sull'immunoterapia specifica.

Controllo dell'esposizione agli allergeni

Varie misure di controllo ambientale sono utili per diminuire l'esposizione agli allergeni presenti nell'ambiente domestico. Per quanto riguarda gli acari della polvere, si deve intervenire sulle sedi ove maggiormente gli acari si accumulano, quali materassi e cuscini, lenzuola e coperte, mobili imbottiti, tappeti o moquette. I rivestimenti per mobili o pavimenti possono essere rimossi, mentre materassi e cuscini devono essere rivestiti con apposite fodere anti-acaro; lenzuola e coperte vanno lavate a temperatura superiore a 100°C o "a secco". L'impiego di aspirapolveri speciali e di prodotti acaricidi non sembra invece di particolare utilità (5).

I derivati epidermici di animali possono esservamente ridotti facendo soggiornare l'animale fuori la sa e rimuovendo i peli residui con misure energica. Per gli scarafaggi è possibile la disinfestazione partamento, mentre per le muffe si devono tentamente tutte le superfici (anche dietro i mobili vare eventuali macchie di umidità che devono con antifungini.

Terapia farmacologica dell'asma

Protocolli per il controllo a lungo termine

La terapia deve essere impostata secondo la gravita stabilita mediante i criteri clinico-strumentali riportati in precedenza (Tab. 2). L'approccio farmacologico si deve avalete dei farmaci indicati per il controllo a lungo termine, quali corticosteroidi inalatori (Tab. 3), β-stimolanti a lunga durate d'azione (formoterolo, salmeterolo), cromoni (nedocromic

Tabella 2 Schema di trattamento farmacologico dell'asma

Schema di trattar	nento farmacologico	dell asma		
	Livello 1 Asma lieve intermittente	Livello 2 Asma lieve persistente	Livello 3 Asma moderato persistente	Livello 4 Asma grave persistente
β2-stimolanti a breve durata	Al bisogno (anche uso preventivo)	Al bisogno	Al bisogno	Al bisogno
β2-stimolanti a lunga durata	No	Sempre in aggiunta agli steroidi, in caso di scarso controllo (specie notturno)	Sì	Si
Steroidi inalatori	No	Sì, a basse dosi (fino a 500 mcg di beclometasone o equivalenti)	Sì, a dosi medie (fino a 1000 mcg di beclometasone o equivalenti)	Sì, a dosi alte (oltre 1000 mcg di beclometasone o equivalenti)
Steroidi per os	No (ciclo di 3-10 giorni)	Utili nelle esacerbazioni	Utili nelle esacerbazioni (ciclo di 3-10 giorni)	Sì, per cicli di durata necessaria a scendere di livello
Cromoni	Profilassi nei bambini; prevenzione asma da sforzo	Utili come profilassi nei bambini o per ridurre la dose di steroidi inalatori	No	No
Antileucotrienici	No 33	Utili per ridurre la dose di steroidi inalatori; prevenzione dell'asma da sforzo	Aggiunta in caso di scarso controllo; prevenzione dell'asma da sforzo	Aggiunta in caso di scarso controllo
Anticolinergici	Alternativa ai beta 2-stimolanti se non tollerati	Alternativa ai beta 2-stimolanti se non tollerati	Aggiunta o alternativa ai beta 2-stimolanti se non tollerati	Aggiunta o alternativa ai beta 2-stimolanti se non tollerati
Teofillina	No	Utile per prevenire l'asma notturno	Eventuale aggiunta se scarso controllo	Eventuale aggiunta in caso di scarso controllo

Budesonide Budesonide Nasale Bronchiale Flucinolone acetonide Nasale Nasale Flucinolone acetonide Nasale Flucinolone acetonide Nasale Flucinolone acetonide Nasale Flucinolone acetonide Nasale En So So En Flucinatore propionato Nasale En Flucinatore propionato	Forme farmaceutiche ogatore dosato 50 mcg ogatore dosato 50 mcg gatore dosato 50 mcg gatore dosato 250 mcg pensione aerosol 0.02% pensione aerosol 0,04% nonodose 2 ml sospensione aerosol 80 mcg gatore dosato 50 mcg (+100 mcg di salbutamolo) nonodose aerosol 800 mcg (+1600 mcg di salbutamolo) gatore dosato 50 mcg (+75 mcg di salbutamolo) gatore dosato 50-100 mcg pohaler 100 mcg/erogazione pohaler dosi da 100 a 400 mcg
Bronchiale Budesonide Nasale Bronchiale Flucinolone acetonide Nasale Nasale Flucinolone acetonide Nasale Bronchiale Flucinolone acetonide Nasale En So So En Puticasone propionato Nasale Er Bronchiale Er Flucinolone acetonide Nasale Er Bronchiale Er Flucinolone acetonide Nasale Er Bronchiale Er Flucinolone acetonide Nasale Er Flucinolone acetonide Er Flucinolone acetonide Nasale Er Flucinolone acetonide Er Flucinolone acetonide Nasale Er Flucinolone acetonide Er Flucinolone acetonide Er Flucinolone acetonide Nasale Er Flucinolone acetonide Er Flucinolo	gatore dosato 50 mcg gatore dosato 250 mcg pensione aerosol 0.02% pensione aerosol 0,04% nonodose 2 ml sospensione aerosol 80 mcg gatore dosato 50 mcg (+100 mcg di salbutamolo) nonodose aerosol 800 mcg (+1600 mcg di salbutamolo) gatore dosato 50 mcg (+75 mcg di salbutamolo) gatore dosato 50-100 mcg pohaler 100 mcg/erogazione pohaler dosi da 100 a 400 mcg
Budesonide Nasale Bronchiale Fluorinolone acetonide Nasale Nasale Bronchiale	gatore dosato 250 mcg pensione aerosol 0.02% pensione aerosol 0,04% nonodose 2 ml sospensione aerosol 80 mcg gatore dosato 50 mcg (+100 mcg di salbutamolo) nonodose aerosol 800 mcg (+1600 mcg di salbutamolo) gatore dosato 50 mcg (+75 mcg di salbutamolo) gatore dosato 50-100 mcg pohaler 100 mcg/erogazione pohaler dosi da 100 a 400 mcg
Solution of the control of the contr	pensione aerosol 0.02% pensione aerosol 0,04% nonodose 2 ml sospensione aerosol 80 mcg gatore dosato 50 mcg (+100 mcg di salbutamolo) nonodose aerosol 800 mcg (+1600 mcg di salbutamolo) gatore dosato 50 mcg (+75 mcg di salbutamolo) gatore dosato 50-100 mcg pohaler 100 mcg/erogazione pohaler dosi da 100 a 400 mcg
Budesonide Nasale Bronchiale The cinolone acetonide Nasale Nasale Bronchiale	pensione aerosol 0,04% nonodose 2 ml sospensione aerosol 80 mcg gatore dosato 50 mcg (+100 mcg di salbutamolo) nonodose aerosol 800 mcg (+1600 mcg di salbutamolo) gatore dosato 50 mcg (+75 mcg di salbutamolo) gatore dosato 50-100 mcg pohaler 100 mcg/erogazione pohaler dosi da 100 a 400 mcg
Nasale Bronchiale Nasale Bronchiale Nasale Nasale Bronchiale Nasale Bronchiale Nasale Bronchiale Bronchiale Score Sco	nonodose 2 ml sospensione aerosol 80 mcg gatore dosato 50 mcg (+100 mcg di salbutamolo) nonodose aerosol 800 mcg (+1600 mcg di salbutamolo gatore dosato 50 mcg (+75 mcg di salbutamolo) gatore dosato 50-100 mcg nohaler 100 mcg/erogazione nohaler dosi da 100 a 400 mcg
Rudesonide Nasale Bronchiale Fluccinolone acetonide Nasale Nasale Entraction of the second of t	gatore dosato 50 mcg (+100 mcg di salbutamolo) nonodose aerosol 800 mcg (+1600 mcg di salbutamolo gatore dosato 50 mcg (+75 mcg di salbutamolo) gatore dosato 50-100 mcg pohaler 100 mcg/erogazione pohaler dosi da 100 a 400 mcg
Budesonide Nasale Bronchiale Fluocinolone acetonide Nasale Nasale Bronchiale Bronchiale Bronchiale Socioner	nonodose aerosol 800 mcg (+1600 mcg di salbutamolo gatore dosato 50 mcg (+75 mcg di salbutamolo) gatore dosato 50-100 mcg pohaler 100 mcg/erogazione pohaler dosi da 100 a 400 mcg
Budesonide Nasale Bronchiale Theocinolone acetonide Nasale Nasale Bronchiale Bronchiale Bronchiale Score	gatore dosato 50 mcg (+75 mcg di salbutamolo) gatore dosato 50-100 mcg pohaler 100 mcg/erogazione pohaler dosi da 100 a 400 mcg
Budesonide Bronchiale Bronchiale Tr Fluctinolone acetonide Nasale A E So Bronchiale Bronchiale So So Er Puticasone propionato Nasale Bronchiale Er Bronchiale Er Bronchiale Er Bronchiale Er Bronchiale Er	gatore dosato 50-100 mcg pohaler 100 mcg/erogazione pohaler dosi da 100 a 400 mcg
Bronchiale Truccinolone acetonide Nasale Nasale Bronchiale Bronchiale Bronchiale Score Bronchiale Score	oohaler 100 mcg/erogazione oohaler dosi da 100 a 400 mcg
Bronchiale The cinolone acetonide Nasale Nasale Bronchiale Bronchiale Score Score Entricasone propionato Nasale Bronchiale Entricasone propionato Nasale Bronchiale Entricasone propionato Nasale Bronchiale Entricasone propionato	oohaler 100 mcg/erogazione oohaler dosi da 100 a 400 mcg
Fluocinolone acetonide Nasale Plunisolide Nasale Bronchiale So So Er Puticasone propionato Nasale Er Bronchiale Er Bronchiale Er	oohaler dosi da 100 a 400 mcg
Fluctinolone acetonide Nasale Nasale Bronchiale So So En Nasale Bronchiale Funticasone propionato Nasale Bronchiale En Bronchiale En	
Nasale Bronchiale So So Er Masale Bronchiale So So Er Masale Bronchiale Er Bronchiale Er	The first transfer was great to got a figure of a great
Nasale Bronchiale Bronchiale So So En Nasale En So So So En Nasale Er Bronchiale Er Bronchiale	dinar mala tarit
Nasale En En So Bronchiale So So Er Nasale En Bronchiale En En Bronchiale En	olizer polv. inal. cps 200-400 mcg
Bronchiale Bronchiale Bronchiale So So Er So Er So Er Bronchiale Er Bronchiale	gatore dosato 20 ml-0,1%
Bronchiale Bronchiale So So So Er Puticasone propionato Nasale Bronchiale Er Bronchiale	gatore dosato 25 mcg
Bronchiale Sc Sc Sc Sc Sc Er **Inticasone propionato** Nasale Bronchiale Er Bronchiale	atore dosato 30 mcg
Bronchiale Sc Sc Sc Sc Er Suticasone propionato Nasale Er Bronchiale Er	z. Rinologica 0,025%
Sc Sc Sc Er Masale Er Bronchiale Er	z. Aerosol 0.1%
So Er Nasale Er Bronchiale Er	z. Aerosol 0.025%
Chaticasone propionato Nasale Bronchiale Er	
Nasale Er Bronchiale Er	z. Aerosol 0.05%- 0.1%
Bronchiale Er	atore dosato 250 mcg
Bronchiale Er	
	atore dosato 50 mcg
	atore dosato 50-250 mcg
\mathbf{r}	polv. micron. 50-500 mcg
D:	atore dosato 50-250 mcg
	polv. 100-250-500 mg (+salmeterolo 50 mcg)
dometasone furoato Nasale En	
En	atore dosato 50 mcg
hamcinolone acetonide Nasale Erc	

sodico), antileucotrieni (montelukast, zafirlukast) e xantine (teofillina). A parte il primo livello, in cui si usano solo sintonaniei, in tutti gli altri livelli il cardine del trattamento è tappresentato dagli steroidi inalatori, che devono essere uticrescenti secondo la gravità. Un problema è costituito dalla possibile interferenza dei corticosteroidi inabtori con la crescita dei bambini, che peraltro recenti studi banno dimostrato normalizzarsi già dopo brevi periodi di so-Pensione. Il monitoraggio del paziente, durante la terapia a ogo termine, deve essere rivolto alla messa a punto della deve essere rivolto and reseguire per un periodo abbastanza lungo da ridurre in modo significativo l'iperda riduzione potrà essere apprezin base a un aumento della dose soglia di metacolina o dei valori di PEF o la riduzione dei segni dinici di ipeneattività bronchiale.

Nell'asma da ASA, la cui fisiopatologia non è ancora del

tutto nota ma per il quale si ipotizza un alterato metabolismo dell'acido arachidonico, trova una posizione particolarmente adeguata l'utilizzo di antileucotrieni.

Si è reso recentemente disponibile il trattamento anti-IgE mediante Omalizumab, che è un anticorpo monoclonale umanizzato (il residuo di anticorpo murino originale è il 5%) prodotto da DNA ricombinante. Esso forma un legame coovalente con le IgE circolanti impedendone l'interazione con i recettori specifici su mastociti e basofili e la conseguente liberazione di mediatori che porta alla reazione allergica. Gli studi clinici finora condotti (su un numero globale di circa 4300 pazienti) dimostrerebbero effetti significativi su riduzione delle riacutizzazioni, aumento dei giorni asintomatici, miglioramento della funzionalità polmonare e riduzione o eliminazione dell'uso di steroidi, con un soddisfacente profilo di sicurezza (6). Il dosaggio dipende dal livello di IgE e dal peso corporeo, variando da 75 a 375 mg ogni 2-4 settimane per via sottocutanea.

Protocolli per l'attacco acuto

In caso di attacco asmatico acuto, la terapia farmacologica prevede la somministrazione ripetuta di un β2-agonista a breve durata d'azione, per esempio: salbutamolo 2-4 puff ogni dieci minuti nell'arco di mezz'ora e, se non si osserva un evidente miglioramento, di uno steroide per os, per esempio: prednisone 25-50 mg. Se la dispnea è grave, lo steroide deve essere assunto immediatamente. L'uso di steroidi per via parenterale, per esempio metilprednisolone 40 mg non offre particolari vantaggi, dato l'ottimo assorbimento orale di que sti farmaci, ma è spesso da preferirsi essendo di più facile somministrazione da parte del medico in soggetti disposici e spesso agitati. Lo steroide per via sistemica andrà somministrato ogni otto ore sino a miglioramento della sintomatologia e quindi proseguito a dosi ridotte. Nei bambini e negli adolescenti l'aggiunta di ipratropio bromuro per inalazione mediante aerosol dosato sembra risultare utile a ridurre l'ospedalizzazione. Può essere anche somministrata aminofillina ev con una dose iniziale di 5 mg/kg, seguita da 0,9 mg/kg/ora.

Terapia farmacologica della rinocongiuntivite

La scelta terapeutica è guidata dal quadro clinico e quindi dal tipo di sintomi prevalenti e dalle esigenze di vita del paziente (7). I farmaci maggiormente indicati sono antistaminici e corticosteroidi inalatori. Per esempio, una forma con prevalenza di stamutazione e rinorrea può giovarsi pienamente del trattamento con antistaminici (Tab. 4), mentre una

Tabella 4 Antistaminici

Antistaminici	
Nome generico	Formulazione
Acrivastina	cps 8 mg
Azelastina	spray nasale (1 spruzzo = 0,14 mg), collirio 6 ml 0,05%
Cetirizina	cpr 10 mg-gocce 10 mg/ml-scir. 0,1%
Chetotifene	cpr 2 mg-scir. 0,02%
Ciproeptadina	cpr 4 mg-scir. 0,04%
Clorfeniramina	cpr 4 mg-scir. 2 mg/ml fiale 10 mg conf. 8 mg
Desclofeniramina	fiale 5 mg scir. 0,04% conf. 6 mg conf. 1 mg-gocce 0,1% gel 0,1%
Desloratadina	cpr 5 mg
Fexofenadina	cpr 120-180 mg
Idrossizina	cpr 25 mg-scir. 2%, fiale 100 mg
Levocabastina	spray nasale 0,5 mg/ml collirio 0,5 mg/ml
Levocetirizina	cpr 5 mg
Loratadina	cpr 10 mg-cpr eff. 10 mg-scir. 1 mg/ml
Mizolastina	cpr 10 mg
Oxatomide	cpr 30 mg-gocce 2,5%
Prometazina	conf. 25 mg-scir. 0,1% fiale 50 mg

torma a previlenza ostruttiva può trovare miglior risoluzione con gli steroidi malatori (Tab. 3). Nella scelta si deve ricordare che la risposta agli antistaminici implica anche il controllo di congiuntivite e prurito faringeo, ma espone a un seppur minimo rischio di sonnolenza, mentre la risposta agli steroidi locali si limita alla mucosa nasale, ove peraltro sono anche totalmente concentrati, assicurando quindi una prevenzione pressoché completa dei sintomi. Nelle forme stagionali, per quanto riguarda l'efficacia sulla rinite, possono essere usati singolarmente sia antistaminici sia steroidi inalatori che però possono essere utilmente associati allor he siano già in atto complicanze o siano presenti secrezioni retrofaringee o congiuntivite. Questo vale soprattutto per le forme perenni ove l'associazione dei due farmaci può essere fatta per periodi prolungati di almeno tre mesi, seguiti da periodi di mantenimento a dosi ridotte. Nel caso degli steroid per via nasale, la dose consigliata è da riferirsi al tipo di prodotto utilizzato, ad esempio: beclometasone 200 mcg negli adulti e 100 mcg nei bambini, mattina e sera oppure fluicasone o budesonide agli stessi dosaggi. Eventualmente, in 😋 so di rinite ribelle, possono essere utilizzati i corticosteroidi per via orale, per periodi di trattamento il più breve possibile per evitare i noti effetti collaterali. È proponibile anche luso, per periodi molto limitati, di decongestionanti nas li quali xilometazolina. I cromoni (per esempio nedocromile sodico in spray nasale o collirio) possono essere utilizzati a scopo preventivo, mentre gli anticolinergici (per esempio ipratropio spray nasale) trovano indicazione solo nelle forme con rinorrea come sintomo dominante.

Immunoterapia specifica (ITS)

Questo trattamento consiste nella somministico dosi progressivamente crescenti di un estratto della verso cui il paziente è sensibilizzaro ed è quindi voltare, diversamente dai farmaci, sulle cause dell'allegaria (8). Peraltro, al fine dell'efficacia e della sicurattamento deve essere operata una rigorosa elezioni irreversibili delle vie respiratorie non può cio da questa terapia. Per esempio, pazienti oltre della cennio di vita con asma perenne da acari della propresentano dei candidati all'immunoterapi

Per il successo del trattamento è importante anche allergeni responsabili siano limitati numeri no essere infutti somministrati non più di di trattamenti se parati) e solo in casi particoli milizzando una nuscela di due allergeni (delli per uno dei due trattamenti, le miscele di pitatti non risultano efficaci. Vanno inoltre allergenici dimostratisi efficaci in studi contolita gendo i dosaggi riportati in tali studi. Se vengono rispettate, l'immunoterapia può comparsa o una significativa riduzione

un rapporto costo/beneficio molto favorevole terapia farmacologia (soprattutto in caso di utii più recenti corticosteroidi topici ο β2-stimodurata, di costo elevato). Numerose me analisi
i confermato l'efficacia dell'ITS nell'isma sia
cocutanea sia per via sublinguale. Riguardo alla sii deve ricordare che quasi tutte le reazioni fatali alstate osservate in soggetti asmatici con sintomi
controllati e che è quindi necessario verificare acle condizioni del paziente mediante una spiroalmeno una misurazione del PEF, prima della somione dell'estratto allergenico. L'attenzione deve esmassima perché comunque le reazioni sistemisono infrequenti.

Per quanto riguarda la rinite, l'ITS è indicata nelle forme persistente (cioè con durata superiore alle 4 settimada pollini ed acari e può essere eseguita, oltre che con la classica sottocutanea, anche per via sublinguale. Quetulima metodologia, come dimostrato da una recente metinalis, risulta efficace e ben tollerata non solo nella rinite mache nell'asma.

Prevenzione e profilassi

Vari studi hanno individuato come fattori di rischio per lo siluppo di allergia l'introduzione precoce nell'alimentazione di proteine eterologhe, viene quindi consigliato nella prevenzione l'allattamento materno e l'inserimento ritardato degli alimenti maggiormente responsabili di ipersensibilità, peralto tali provvedimenti sembrano capaci di differire nel tempo na non di prevenire del tutto la comparsa di asma o rinite.

All'immunoterapia specifica può essere attribuita valenza

preventiva, data la dimostrazione che la sua effettuazione in bambini con rinite si è associata a una diminuzione significativa della frequenza di asma negli anni successivi.

La profilassi può essere attuata in tutti i casi in cui l'agente responsabile dei sintomi può essere eliminato o in cui l'esposizione a esso è prevedibile e quindi può essere attuato un pre-trattamento farmacologico (per esempio nell'asma da sforzo, nell'asma da FANS, nell'asma e rinite da derivati epidermici di animali).

Bibliografia

- 1. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Steering Committee. Worldwide variations in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema. *Lancet* 1998; 351: 1225-32.
- 2. Leynaert B, Neukirk C, Kony S, et al: Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitisation in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 86-93.
- 3. Global Initiative for Asthma (GINA): Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO workshop report, NIH publication no. 95-3659. Bethesda, US Department of Health and Human Services, updated 2006.
- Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N (eds): ARIA Workshop Report. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; 108: S147-336.
- Custovic A, van Wijk RG: The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma: ARIA update. Allergy 2005; 60: 1112-15.
- 6. Holgate SR, Djukanovic R, Casale T, Bousquet J: Anti-immunoglobulin E treatment with omalizumab in allergic diseases: an update on anti-inflammatory effect and clinical efficacy. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 408-16.
- Greiner AN, Meltzer EO: Pharmacologic rationale for treating allergic and nonallergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2006; 118: 985-98.
- 8. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ:WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53 (Suppl 44): 4-30.

SEZIONE N. 4
MALATTIE
IMMUNOALLERGICHE.
REUMATOLOGICHE E
OSTEOMETABOLICHE

ALVEOLITE ALLERGICA ESTRINSECA

PARTE III

MALATTIE ALLERGICHE

4/111/6

ELIDE A. PASTORELLO, LUCA BALOSSI, GIUSEPPE VIGHI, AMBRA MARIANNA CALAMARI

L'alveolite allergica estrinseca (AAE), nota anche come polmonite da ipersensibilità, è una malattia dell'interstizio polmonare, determinata da una risposta immunologica nei confronti di particelle organiche fini, inalate persistentemente. Essa è caratterizzata da un'alveolite sostenuta da linfociti T citotossici CD8+, da un'infiltrazione cellulare infiammatoria e granulomatosa dell'interstizio e dall'evoluzione in fibrosi. Dati recenti avrebbero dimostrato il ruolo fondamentale di IFN-gamma nel reclutamento dei linfociti nel polmone,

attraverso la produzione di chemochine e in particolare della CXCL10, con conseguente alveolite a cellule T e formazione di granulomi (1).

La prevalenza e l'incidenza della AAE sono molto variabili, in relazione alle sue differenti definizioni, alla difficoltà diagnostica e all'intensità dell'esposizione, con la partecipazione di fattori genetici (2). Nonostante un largo numero di soggetti siano persistentemente esposti a sostanze capaci di indurre AAE, solo il 5-10% si ammala di AAE (2).

Tabella 1 Principali agenti eziologici della AAE in agricoltura

Fonti	Principali antigeni
Fieno, foraggio, paglia, cereali, letame	Actinomycetes thermophiles Saccharopolyspora rectivirgula Thermoactinomycetes spp. Micromycetes Aspergillus spp. Absidia corymbifera
Concime vegetale ammuffito	Streptomyces albus
Granaio	Sitophilus granaius
Legnaia	Aspergillus spp. Cryptostroma corticale Aureobasidium spp. Penicillium spp Alternaria spp.
Escrementi aviari (piccioni, polli, tacchini, oche, rapaci)	Proteine aviarie Mucines intestinales
Formaggiere	Penicillium casei Penicillium roqueforti Acarus Siro
Concime per funghi	Actinomycetes thermophiles Thermoactinomycetes vulgaris Saccharopolyspora rectivirgula Micromycetes Aspergillus glaucus
Sughero	Penicillium frequentans
Canna da zucchero	Actinomycetes thermophiles
Malto e orzo	Aspergillus fumigatus Aspergillus clavatus

Lo sviluppo della malattia necessita di una esposizione cronica, per più settimane o mesi, a concentrazioni elevate di materiale organico. Il ruolo dell'esposizione all'allergene è chiaramente riconosciuto nella polmonite da ipersensibilità dell'agricoltore (3) in cui il rischio è direttamente correlato alla concentrazione dei microrganismi patogeni inalati e alla durata settimanale o giornaliera di esposizione. L'interazione tra lo stimolo antigenico e la risposta immune pare essere tuttavia influenzata da altri fattori esterni. Per esempio si osserva una maggiore incidenza della malattia nei soggetti non fumatori. Non sono invece ancora ben caratterizzati i fattori individuali e genetici, coinvolti nel determinismo della malattia.

Da una lista completa degli agenti eziologici proposta nel 2002 emerge come nella maggior parte dei casi la fonte allergenica derivi da microrganismi della specie dei batteri (Actinomycetes thermophiles) e dei funghi, ma anche da sostanze proteiche di origine animale, agenti chimici ed enzimi. Le attività professionali che implicano l'esposizione persistente a sostanze vegetali sono quelle che più facilmente inducono malattia, come accade nella AAE più frequente, cioè quella

dell'agricoltore. Nelle forme non professionali no te quelle da inalazione cronica di muffe, in abi to tasso di umidità e quelle secondarie ad atti come l'allevamento di piccioni e di pappagalli.

Esordio e storia naturale

L'esordio può essere acuto con iperpiressia, di tomi organici simil-influenzali ma può anche esser con tosse secca e dispnea da sforzo che si manif do ormai vi è un quadro chiaro di fibrosi quanto riguarda l'andamento clinico, va sottolin le forme acute e subacute, se non si rimuove definil'agente eziologico, si ha un'evoluzione progressiva sufficienza respiratoria cronica dovuta alla fibrosi p Recenti studi dimostrano che frequentemente la da ipersensibilità evolve verso un quadro ostruttivo a nente enfisematosa (4).

Sono descritte in letteratura forme rapidamente (5); soliramente l'evoluzione sfavorevole è però leg quadro di insufficienza respiratoria cronica ingrave mortalità è compresa entro il 10%.

Diagnosi

La presentazione clinica della malattia, che già deve sospettare la diagnosi in soggetti esposti, comprende prevalentemente non produttiva, dispnea di intensità variable alla quale si associa febbricola e una serie di sintomi stanti come cefalea, artralgie, mialgie, dolore toracico, fobia, ostruzione nasale. Classicamente i sintomi companio

Tabella 2 Principali agenti eziologici della AAE professionale non agricola

Fonti	Principali antigeni
Climatizzatori e umidificatori	Thermoactinomycetes vul Thermoactinomycetes candida Penicillium spp. Cephalosporium spp.
Detersivi per bucato	Bacillus subtilis
Salumi	Penicillium spp. Penicillium camemberti
Manifattura di tabacchi	Aspergillus fumigatus
Cartiere	Alternaria sp
Olii per lavorazione metalli	Pseudomonas fluorescens
Industria di plastica e vernici	Isocianato di metilene Cloruro di vinile Difenilmetano Anidride italica
nsetticidi	Pvrethrum

da 4 a 10 ore dopo il contatto con l'antigene e si accentuano quando l'esposizione persiste, accompagnandosi rapidamente ad alterazione dello stato generale con astenia marcata, anoressia e dimagramento. Nelle forme più severe si assiste a un aggravamento drammatico delle condizioni fisiche che può condurre al decesso in pochi giorni.

Nelle forme subacute il sintomo predominante è la dispnea che si aggrava progressivamente, la tosse può diventare produttiva e la correlazione con l'esposizione antigenica è meno evidente. La compromissione dello stato generale è marcata, con astenia, anoressia e dimagramento.

Nelle forme croniche i sintomi possono essere aspecifici e non orientare facilmente verso la diagnosi. Tosse, dispnea, oppressione toracica ed espettorato, associati a modificazione dello stato generale, si combinano variamente. Riguardo al valore diagnostico dell'esame obiettivo, nelle forme acute e subacute i rantoli crepitanti all'auscultazione del polmone sono elementi distintivi e la loro assenza esclude la diagnosi, mentre l'ippocratismo digitale si osserva nelle forme croniche e la cianosi in quelle severe.

La diagnosi può essere supportata da esami strumentali come: prove di funzionalità respiratoria, studio della diffusione alveolo-capillare con DLCO, RX e TAC toracica ad alta risoluzione, studio del liquido di broncolavaggio (BAL) e ricerca di precipitine (6). Nelle forme più difficili possono essere necessari il test di esposizione e l'esame istologico.

Nelle forme acute e subacute si rileva una riduzione variabile della capacità polmonare totale e vitale con compromissione della diffusione alveolo capillare. L'alterazione della LCO è il test più sensibile e si correla spesso al livello di saturazione dell'ossigeno. Il riscontro di ostruzione bronchiale distale è comune. I valori di flussi e volumi e l'ipossia sono reversibili non appena si rimuove il contatto con l'acute eziologico. La capacità di diffusione ritorna ai valori di normalità più lentamente, in parecchie settimane o mesi. Nelle forme croniche in cui si osserva un danno parenchimalireversibile i valori di funzionalità respiratoria mostrano quadro di restrizione condizionato dalla fibrosi che può sociarsi a ostruzione se la malattia evolve in enfisema.

Nelle forme di recente insorgenza, radiologicamente si osservare coinvolgimento dell'interstizio e la presenza di nsamenti periilari e basali (7). Nelle forme cronicizzate o presenti elementi di fibrosi e di enfisema. La TAC tota ad alta risoluzione permette una diagnosi più precisa nziando il coinvolgimento dell'interstizio. Nelle forme e e subacute si possono riscontrare micronodulazioni olobulari e lesioni infiammatorie a vetro smerigliato siquadri a mosaico o a carta geografica caratteristici della tia. I micronoduli possono essere sfumati, associati a iperdense da intrappolamento di aria per ostruzione o na. La frequenza di riscontro delle lesioni fibrotiche e matose dipende dalle caratteristiche e dalla durata di izione. La fibrosi prevale nelle forme da esposizione intermit-

tente, come quelle aviarie, è più comune riscontrare alterazioni enfisematose.

Nel lavaggio broncoalveolare si riscontra alveolite linfocio taria, rilevante sopratturto se il periodo di esposizione e recente. La cellularità è aumentata "in toto" e si contano mediamente 400-500 cellule per mmc con 30-60% di linfociti di tipo CD8, con possibile aumento anche di eosinofili e mastociti nelle fasi acute, mentre i neutrofili compaiono dopo le 48 ore. L'alveolite linfocitaria non è caratteristica solo di questa malattia, potendosi osservare anche in soggetti sani esposti ad antigeni, ma se assente, esclude la diagnosi di AAE. Se l'esposizione all'antigene viene mantenuta, il riscontro di eosinofili rimane persistente per mesi o anni.

Sierologicamente si possono riscontrare anticorpi IgG diretti verso gli antigeni, detti precipitine. La loro presenza è indice di esposizione cronica e protratta e testimonia una reazione immunologia di tipo umorale non sufficiente a controllare quella cellulare che conduce alla formazioni di granulomi. Le metodiche di ricerca possono essere differenti (immunoelettroforesi o ELISA) offrendo un rapporto sensibilità-specificità soddisfacente. Gli antigeni ricercati possono variare in base alla fonte sospetta, più comunemente si usano pannelli commerciali anche se non sempre sono rappresentativi della reale esposizione antigenica.

La possibilità di eseguire il test di esposizione deve essere valutata anche in considerazione della scarsa standardizzazione e dell'attendibilità di risposta. È possibile usare la sorgente antigenica nel test in cabina, con estratto antigenico totale o specifico. La positività è data dalla comparsa di una riduzione del VEMS di almeno il 15% rispetto al basale. La comparsa di neutrofilia e linfopenia periferica è un elemento utile alla diagnosi.

L'esame istologico è utile solo nei casi più difficili da diagnosticare. Le lesioni osservate nelle forme acute e subacute sono chiaramente distintive rispetto ad altre forme di pneumopatie infiammatorie e/o granulomatose, quali la sarcoidosi e la tubercolosi. Rimane comunque difficile distinguere tali reperti da quelli ottenuti nelle forme fibrosanti idiopatiche. L'attendibilità diagnostica delle biopsie transbronchiali è bassa. I prelicvi di tessuto per via laparoscopica sono generalmente sufficienti, la biopsia a cielo aperto rimane quella più raccomandata.

Per la diagnosi di AAE si deve tener conto dei dati clinici e strumentali, i criteri maggiori da considerare sono:

- 1. prova di una esposizione ad antigeni: sospettata all'anamnesi o ricercata con prelievi microbiologici; confermata con la presenza di precipitine,
- sintomi respiratori compatibili con riscontro di rantoli crepitanti all'auscultazione;
- 3. alveolite linfocitaria al BAL;
- 4. diminuzione della capacità di diffusione e/o ipossia;
- 5. immagini radiologiche compatibili.

La diagnosi è certa se ci sono tutti e cinque i criteri, mentre se ne manca anche uno solo deve essere considerata la possibilità del test di esposizione. Questi criteri tengono conto di tutti gli elementi prima elencati:

- significativa sensibilità diagnostica della presenza di rantoli crepitanti;
- 2. alterazione della DLCO;
- 3. alveolite lifocitaria;
- 4. alterazioni transitorie radiologiche e di funzionalità respiratoria (diverse dalla DLCO);
- 5. mancanza di specificità delle precipitine.

Diagnosi differenziale

Nella disgnosi differenziale della AAE giocano un ruolo fondamentale la presentazione clinica e radiologica e la presenza di alveolite linfocitaria al BAL. Bisogna considerare per la diagnosi differenziale: infezioni, granulomatosi polmonari, malattie sistemiche e pneumopatie interstiziali fibrosanti. Di fronte a una sindrome respiratoria pseudoinfluenzale recidivante bisogna tenere in considerazione la sindrome tossica da polveri organiche di natura agricola o professionale. La sindrome si manifesta con sintomi respiratori acuti che sopraggiungono dopo alcune ore dall'inalazione massiva e non abituale di materiale organico. È sufficiente la prima esposizione e non è necessario contatto protratto con il materiale inalato. Inoltre esiste un meccanismo di tolleranza per cui a ogni nuova esposizione i sintomi si attenuano e soprattutto sono differenti i reperti auscultatori, radiologici e funzionali se escludiamo una transitoria riduzione della diffusione. In questo caso è più comune il riscontro di alveolite neutrofila.

Prognosi

La prognosi è in parte determinata dalla continuità di esposizione e dalla frequenza delle recidive. Più autori hanno cercato di identificare quale elemento all'esordio della malattia, tra gli indicatori clinici, biologici e radiologici, sia predittivo di una evoluzione sfavorevole. Ad oggi i risultati sono discordanti e l'evoluzione della malattia rimane poco prevedibile.

Terapia

Il trattamento primario è la prevenzione dell'esposizione all'allergene responsabile, anche se questa non è sempre at-

tuabile vista la moltitudine dei fattori eziologici (8). Per quanto riguarda la malattia correlata all'agricoltura, mezzi di stoccaggio alternativi del foraggio si sono dimostrati un li. L'uso di maschere di protezione è da considerarsi come prevenzione secondaria, mentre la lavorazione dei materiali a umidità controllata rimangono ad oggi molto costosi. Tra i vari farmaci, i corticosteroidi per via sistemica sono da considerarsi di prima scelta. Secondo studi retrospettivi e prospettici gli steroidi usati nelle fasi iniziali della malattia riportano i valori di funzionalità respiratoria nella norma ma senza modificare la mortalità a lungo termine. Uno studio randomizzato in doppio cieco contro placebo sembra confermare questi dati (9). Per la maggior parte degli autori gli steroidi per via generale sono da considerarsi utili nelle forme più severe che si presentano con insufficienza respiratoria, il dosaggio consigliato è di 40-60 mg al giorno. La terapia medica non deve essere considerata un'alternativa alla profilassi primaria che rimane ad oggi l'unico trattamento per la normalizzazione del quadro radiologico e funzionale.

Bibliografia

- 1. Agostini C, Calabrese S, Poletti V, et al: CXCR3/CXCL10 interactions in the development of hypersensivity pneumonitis. *Respir Res* 2005; 6 (1): 20.
- 2. Bourke S, Dalphin JC, Boyd G, et al. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J* 2001; 18: 815-925.
- 3. American Thoracic Society: Respiratory health hazards in agricolture. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: S1-S76.
- 4. Erkinjuntti-Pekkanen R, Rytkonen H, Kokkarinen JI, et al. Long-term risk of enphysema in patients with farmer's lung and matched control farmers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 662-5.
- Barrowcliff DF, Arblaster PG: Farmer's lung: a study of early acute fatal case. Thorax 1968; 23: 490.
- Cormier Y, Lacasse Y: Keys to the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis: the role of serum precipitino, lung biopsy, and high-resolution computed tomography. Clin Pulm Med 1996; 3: 72-7.
- 8. Moysan PH, Attali P, Valere D, et al: Les pneumopathies d'hypersensibilitè: aspects tomodensitometriques. *J Radiol* 1995; 76: 435-40.
- 9. Bouchard S, Morin F, Bedard E, et al: Farmer's lung and variables related to the decision to quit farming. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152**: 997-1002.
- Kokkarinen JI, Tukiainen HO, Terho EO: Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 3-5.

ISBN 978-88-89397-78-7



物的发生,从此外心