



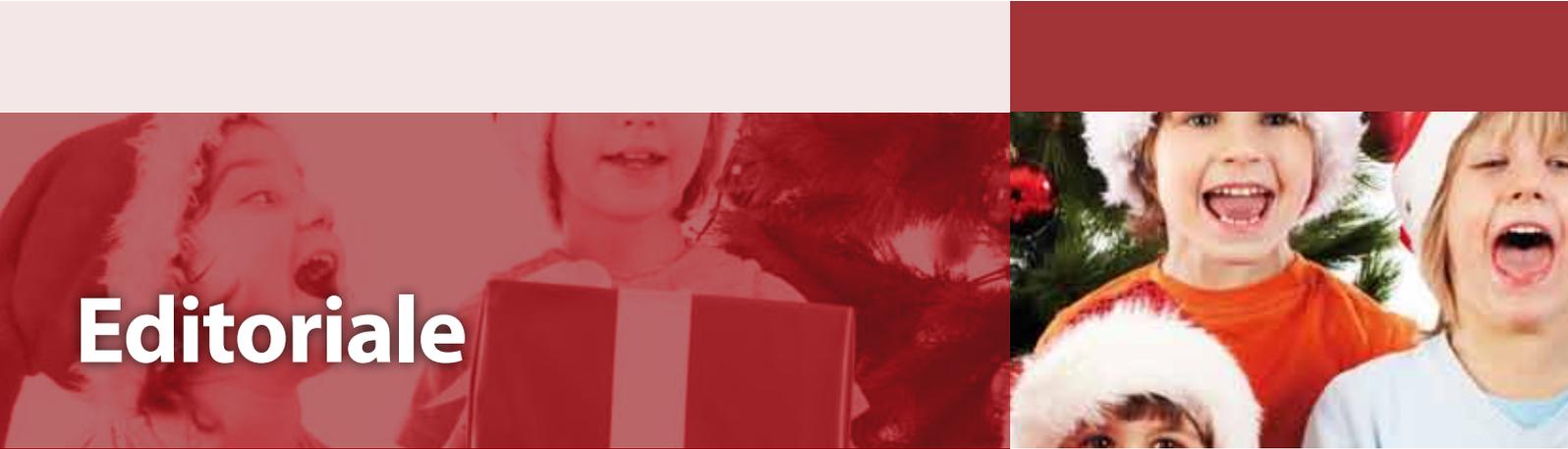
PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

Le cause metaboliche delle colestasi neonatali

La percezione della disabilità con il questionario ICF-CY: il punto di vista del sanitario e del caregiver. Dati preliminari in una popolazione di bambini con ritardo mentale

La gastroduodenite erosiva in pediatria



Editoriale

Cari Amici,
speriamo di avervi fatto cosa gradita anticipando di qualche giorno l'invio della nostra rivista, permettendovi di riceverla prima delle festività. Consideratelo il regalo di Natale della RIPPSS ai suoi affezionati lettori. Questo numero è ricco di novità e spunti interessanti che ci auguriamo vi faranno riflettere ancora più a fondo riguardo al ruolo del pediatra nella comunità. Vi preghiamo quindi di leggere con attenzione e, se vorrete, di farci pervenire i vostri commenti. Dicembre è il mese in cui si tirano le somme dell'anno che volge al termine e vi confessiamo che il 2013 per la nostra Società è stato particolarmente intenso e ricco di soddisfazioni che ricorderemo a lungo: siamo infatti riusciti ad avviare il progetto "Regaliamo Futuro" in collaborazione con la Società Italiana di Pediatria (SIP) e la Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP) e ciò ci riempie di orgoglio. Per la prima volta, infatti, le tre Società che si occupano di salute e tutela infantile hanno unito le loro forze per un macro-progetto comune di salute globale per la famiglia, accolto con grande favore anche dalle massime autorità italiane in materia di Sanità pubblica, che intendono divenire parte attiva, oltre che sostenere questo progetto.

Il nostro Congresso inoltre, che per una volontà di racchiudere e collegare tutte le iniziative SIPPSS in un unico e ben definito concetto quest'anno portava il titolo del macro-progetto "Regaliamo Futuro", ha avuto un grande successo e una considerevole eco a livello nazionale: il Ministro Lorenzin ha inviato una delegazione portando i suoi saluti, il Professor Giovanni Corsello, Presidente della SIP, il dottor Alessandro Ballestrazzi, Presidente FIMP, e tutta la Dirigenza Nazionale FIMP ci hanno fatto l'onore della loro presenza: li ringraziamo vivamente per il loro supporto.

Nei tre giorni trascorsi a Bari abbiamo discusso di moltissimi argomenti: dalle novità in tema di allattamento, di alimentazione in età prescolare, di medicine complementari (tra cui i farmaci omeopatici), di luce solare e di allergie, di disturbi del sonno e di vaccinazioni. Tra i grandi temi poi è stato dato ampio spazio alle infezioni respiratorie ricorrenti (rinite, asma e virus), ai disturbi pervasivi dello sviluppo e alla leucemia linfatica acuta. Abbiamo infine riservato una riflessione speciale ai nonni e al loro ruolo educativo e di supporto nel delicato processo che è la formazione e lo sviluppo dei bambini. Nel 1978, nel suo "Libro del riso e dell'oblio", Milan Kundera scriveva che "I bambini sono senza passato ed è questo tutto il mistero dell'innocenza magica del loro sorriso": oggi più che mai il nostro desiderio è proprio che questo Congresso abbia fatto emergere numerosi e interessanti spunti e temi che regalino ai piccoli un futuro migliore e ricco di novità e soddisfazioni.

Con questa speranza vi lasciamo alla lettura, rinnovandovi gli auguri per un sereno Natale da trascorrere in famiglia e un felice inizio di anno nuovo.

Esprimiamo infine un desiderio dedicato alla nostra SIPPSS: che il 2014 sia altrettanto intenso e appagante.

Dott. Giuseppe Di Mauro
Presidente SIPPSS

Dott. Guido Brusoni
Direttore Responsabile



SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

PRESIDENTE

Giuseppe Di Mauro

VICE PRESIDENTI

Sergio Bernasconi
Gianni Bona

CONSIGLIERI

Salvatore Barberi
Claudio Maffeis
Vito Leonardo Miniello
Emanuele Miraglia Del Giudice

SEGRETARIO

Giuseppe Varrasi

TESORIERE

Annamaria Castellazzi

REVISORI DEI CONTI

Elena Chiappini
Daniele Ghiglioni
Elvira Verduci (Supplente)

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ

DIRETTORE RESPONSABILE

Guido Brusoni

DIRETTORE

Giuseppe Di Mauro

COMITATO EDITORIALE

Salvatore Barberi
Sergio Bernasconi
Gianni Bona
Annamaria Castellazzi
Elena Chiappini
Franco Locatelli
Ruggiero Francavilla
Daniele Ghiglioni
Paola Giordano
Claudio Maffeis
Lorenzo Mariniello
Gianluigi Marsiglia
Vito Leonardo Miniello
Emanuele Miraglia Del Giudice
Giuseppe Varrasi
Leo Venturelli
Elvira Verduci

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE

AGORÀ

4

REVIEW

Le cause metaboliche delle colestasi neonatali

Salvatici E, Barberi S, Scelsa V, Pieretti S, Paci S, Giovannini M

6

ESPERIENZE

La percezione della disabilità con il questionario ICF-CY:
il punto di vista del sanitario e del caregiver.

Dati preliminari in una popolazione di bambini con ritardo mentale

Picciolini O, Bernardelli G, Fontana C, Mari D, Puntieri C, Mosca F

14

CASO CLINICO

La gastroduodenite erosiva in pediatria

Rinaldi FO, Tartaglione A, Merola G, Liguori R

20

APPROFONDIMENTI

Uso della diagnostica molecolare o *Component Resolved Riagnosis*
in allergologia pediatrica

Comberiat P, Benuzzi T, Antoniazzi E, Zanoni L, Boner AL, Peroni DG

24

DOCUMENTI

Intervista sul bambino e l'adolescente a Roberto Burgio

Farnetani I

32

Anafilassi, insetti, alfa-gal: l'allergologia clinica non è facile

Ronchetti R

36

Editore

Sintesi InfoMedica S.r.l.

Redazione

redazioneSIPPS@sintesiinfomedica.it

Marketing e vendite

Marika Calò

m.calò@sintesiinfomedica.it

Stampa

Grafica Esseo Team - Via R. Boscovich 14
20124 Milano - Italia

Norme per gli autori

1. **Pediatria Preventiva & Sociale - Organo della Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale**

è una rivista che pubblica, in lingua italiana o inglese, lavori scientifici originali inerenti il tema della Medicina Pediatrica, in particolare sotto l'aspetto della prevenzione e dell'impatto sociale.

2. I lavori debbono essere inviati tramite e-mail alla Redazione della Rivista, corredati di titolo del lavoro (in italiano e in inglese), di riassunto (in italiano e in inglese), parole chiave (nelle due lingue), didascalie delle tabelle e delle figure. Nella prima pagina devono comparire: il titolo, nome e cognome degli Autori per esteso e l'Istituto o Ente di appartenenza, il nome e il recapito telefonico, postale e mail dell'Autore cui sono destinate le bozze e la corrispondenza, le parole chiave e il riassunto in italiano e in inglese. Nella seconda e successive il testo dell'articolo. La bibliografia e le didascalie di tabelle e figure devono essere in calce all'articolo. Le immagini e le tabelle devono essere fornite a parte su supporto cartaceo e su file. Ciascun lavoro nella sua esposizione deve seguire i seguenti criteri: 1) introduzione; 2) materiale e metodo; 3) risultati; 4) discussione e/o conclusione. Il testo non dovrebbe superare le 15 pagine dattiloscritte compresi iconografia, bibliografia e riassunto (una pagina corrisponde circa a 5.000 battute spazi inclusi). Legenda di tabelle e figure a parte. Il riassunto e il summary (in lingua inglese) non devono superare le 250 parole ciascuno.

3. Gli articoli devono essere accompagnati da una richiesta di pubblicazione e dalla seguente dichiarazione firmata dagli autori: "L'articolo non è stato inviato ad alcuna altra rivista, né è stato accettato altrove per la pubblicazione e il contenuto risulta conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca".

Gli Autori devono dichiarare se hanno ricevuto finanziamenti o se hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Aziende i cui prodotti sono citati nel testo. Questa dichiarazione verrà trattata dal Direttore come una informazione riservata e non verrà inoltrata ai revisori. I lavori accettati verranno pubblicati con l'accompagnamento di una dichiarazione ad hoc, allo scopo di rendere nota la fonte e la natura del finanziamento.

4. Particolarmente curata dovrà essere la bibliografia che deve comprendere tutte, ed esclusivamente, le voci richiamate nel testo che devono essere numerate e riportate secondo l'ordine di citazione. Devono comparire i cognomi dei primi 6 autori; per i lavori con un numero superiore di autori il cognome dei primi 3 sarà seguito dalla dicitura "et al."; seguiranno nell'ordine: cognome dell'Autore ed iniziale del nome, titolo dell'articolo, titolo della Rivista secondo l'abbreviazione in uso e conforme ad Index Medicus, l'anno, il volume, la pagina iniziale e quella finale con numeri abbreviati (per es. 1023-5 oppure 1023-31). Non utilizzare carattere corsivo, grassetto, sottolineato o tutto maiuscolo.

Per articoli:

- You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79: 311-4
- Goate AM, Haynes AR, Owen MJ, Farrall M, James LA, Lay LY, et al. Predisposing locus for Alzheimer's disease on line chromosome 21. *Lancet* 1989; 1: 352-5

Per libri:

- Taussig MJ. *Processes in pathology and microbiology*. Second Edition. Oxford: Blackwell, 1984

Per capitoli di libri o atti di Congressi:

- Kuritzke JF. Some epidemiologic features compatible with an infectious origin for multiple sclerosis. In Burdzy K, Kallos P eds. *Pathogenesis and etiology of demyelinating diseases*. Philadelphia: Saunders, 1974; 457-72

5. I riferimenti della bibliografia nel testo devono essere attuati con un numero arabo ad apice; quando gli autori devono essere citati nel testo, i loro nomi vanno riportati per esteso nel caso che non siano più di 2, altrimenti si ricorre dopo il primo nome alla dizione: et al. seguiti dal corrispondente numero.

6. I dattiloscritti devono essere corredati (per facilitare la pubblicazione) da supporto elettronico che deve rispettare i seguenti programmi:

- su sistema operativo Windows: Word salvato in a) formato Word per Windows 8.0 o inferiori; b) formato Word Mac 5.1 o inferiori; c) formato Word Perfect 5.0
- su sistema operativo Macintosh: a) Word 5.1 o inferiori; b) Xpress 3.31; Xpress Passport 4.0 o inferiori

7. Illustrazioni (supporto cartaceo): fotografie, disegni, grafici, diagrammi devono essere inviati in formato cartaceo con dimensioni minime di 10x15 cm (formato cartolina). Ogni fotografia va segnata a matita sul retro con numero progressivo, nome dell'autore principale e verso (alto e basso accompagnato da una freccia).

8. Illustrazioni (supporto informatico): file allegato ad e-mail, dischetto o CD formattati PC o MAC. Per fotografie, disegni, grafici, diagrammi:

- risoluzione almeno 300 dpi, formato JPEG, Tiff, eps
 - risoluzione almeno 800 dpi per il formato bmp
- Le immagini vanno salvate come singolo file.

9. Gli Autori hanno diritto al file formato "pdf" del loro articolo pubblicato. Per eventuali altri ordini di estratti potranno contattare direttamente l'Editore, che fornirà informazioni e costi.

10. I lavori devono essere indirizzati a:

Dr.ssa Elisa Vaccaroni

PEDIATRIA PREVENTIVA & SOCIALE

Sintesi InfoMedica

Via G. Ripamonti, 89 - 20141 Milano

Tel. +39 02 56665.1 - Fax +39 02 97374301

E-mail: redazioneSIPPS@sintesiinfomedica.it



IL RUOLO DELL'INSEGNANTE E IL CONTRIBUTO DEL PEDIATRA DI FAMIGLIA NELL'INDIVIDUAZIONE PRECOCE DEI SOGGETTI CON POSSIBILE DISTURBO DI APPRENDIMENTO

La legislazione recente ha giustamente affrontato il problema della dislessia (difficoltà nella lettura, non causata da disabilità intellettiva) con legge 8.10.2010 n.170 e D. MIUR 12.7.2011.

È molto importante che il disturbo venga individuato precocemente, quindi entro il 2° anno di scuola primaria, al più tardi all'inizio del 3° anno. La diagnosi precoce permette precoci interventi corretti e, chiarendo la natura del problema, evita le reazioni emotive e, conseguentemente, comportamentali anche gravi del bambino dislessico. Una recente ricerca (Barbiero et al., PlosONE 2012; 7(10), e48082) su 1357 alunni italiani di 8-10 anni ha trovato che 2 su 3 bambini dislessici non erano stati ancora diagnosticati. La non rara tardività della diagnosi era un problema già noto, verificato nella pratica quotidiana. Per questo il MIUR, con la legge suddetta, ha previsto *screening* nelle scuole da parte di esperti. *Screening* certamente costosi e con ampio impegno di forze, vista la popolazione scolastica da esaminare. L'insegnante non sembra sia stato mai considerato degno di ruolo per l'individuazione precoce dei disturbi della lettura. Eppure l'insegnante è in grado di valutare se il bambino legge sufficientemente bene, cioè al livello dei compagni di classe, oppure no. Ma per valutarlo, deve ovviamente sentirlo leggere. Se un caso di

dislessia non viene individuato presto forse è perché l'insegnante non ha mai provato a farlo leggere ad alta voce. La certezza della valutazione, da parte degli insegnanti, della lettura ad alta voce, per esempio per 3 minuti (che potrebbe articolarsi in un giudizio di buono, sufficiente, quasi sufficiente, insufficiente) si otterrebbe con l'inserimento obbligatorio nel documento di valutazione periodica, la c.d. pagella, del giudizio sulla lettura ad alta voce, ad es. inserito dopo la voce "Italiano". Questo aggiuntivo elemento di valutazione è sufficiente venga limitato ai primi 3 anni di scuola primaria. Per maggior sicurezza, in una fase iniziale, dato che alcuni dislessici potrebbero già essere in 4ª o 5ª classe, può essere opportuno includere anche queste classi. Inoltre, anche se una difficoltà di lettura è di entità tale da non far diagnosi di dislessia, è sempre un elemento sfavorevole all'apprendimento, che quindi va valutato nelle sue cause e aiutato a migliorarsi. La proposta di inserire la voce " Lettura" nel documento di periodica valutazione compilato dagli insegnanti è stata da noi inviata al Ministero dell'Istruzione prof.ssa Maria Chiara Carrozza. Il pediatra di famiglia è riferimento importante di fronte a questi problemi. In linea generale egli dovrebbe essere sempre al corrente del risultato scolastico del bambino che assiste. L'attenzione alla scuola,

sia per quanto riguarda il profitto che il comportamento del bambino, è un argomento di cui i genitori devono abituarsi a riferire al pediatra e il pediatra abituarsi a chiedere ai genitori. Anche un disturbo del comportamento può essere causato da una dislessia non individuata. Il pediatra può consigliare e sostenere i genitori nella richiesta all'insegnante di aver maggiori chiarimenti sui problemi del figlio. Inoltre egli sa indicare le indagini opportune in relazione a quanto segnalato dall'insegnante ed eventualmente chiedere una consulenza del neuropsichiatra infantile.

Carlo Cianchetti
già Prof. Ord. di Neuropsichiatria Infantile
Università di Cagliari
Past-Presidente S.I.N.P.I.A.
Antonio Pascotto
Prof. Ord. di Neuropsichiatria Infantile
Seconda Università di Napoli

IL SUCCESSO DEL CONGRESSO DI BARI: IL FUTURO NELLE MANI DEI BAMBINI

Si è conclusa a Bari la XXV edizione del Congresso Nazionale della SIPPS. La soddisfazione è stata grandissima, a partire dai numeri: hanno infatti partecipato oltre 150 relatori, tra pediatri ed esperti nel campo dello sviluppo psicofisico dei bambini e della diagnosi e terapia delle malattie infantili, e oltre 500 medici da tutte le Regioni d'Italia. Sono inoltre intervenute figure di spicco della realtà sanitaria italiana, prima fra tutte il Ministro Lorenzin, che ha portato il proprio saluto. Lo slogan della tre giorni, "Regaliamo Futuro", prende il nome dall'importante progetto che la SIPPS sta sviluppando in collaborazione con la Società Italiana di Pediatria (SIP) e la Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP); per la prima volta le società scientifiche che si occupano di pediatria hanno deciso di lavorare insieme per un obiettivo comune: la

salute dei bambini, che passa anche attraverso l'educazione di mamma e papà. Il Progetto, presentato nei mesi scorsi al Ministero della Salute, prevede campagne educative e strategie di interventi con gli operatori della sanità. I lavori sono di fatto stati aperti dal talk show "Regalano Futuro", condotto da Francesca Senette, cui hanno partecipato Francesco Albergo, Economista dell'Università LUM Jean Monnet, Luca Bernardo, pediatra, Delega Stili di Vita EXPO'2015 (MIUR), Luigi Nigri, pediatra, Vice Presidente FIMP e Fabio De Nunzio, giornalista e volto noto di Striscia la Notizia. La discussione si è incentrata sull'importanza del pediatra di famiglia, sull'esigenza di una buona sanità per i bimbi e sulla corretta alimentazione per prevenire il problema dell'obesità, anche alla luce della vetrina dell'EXPO che, nel 2015, vedrà l'Italia impegnata in prima linea nella gestione dell'argomento nutrizione. E di nutrizione si è infatti parlato a lungo durante la manifestazione: durante la lettura magistrale su "Presente e futuro della nutrizione tra genetica e ambiente" e la sessione "Dal microbiota al probiotico: attualità dalla ricerca all'ambulatorio"; ma anche il Prof. Emanuele Miraglia Del Giudice, Professore Associato, presso la Seconda Università degli Studi di Napoli si è soffermato sul rapporto tra "Obesità e carenza di Vitamina D nell'età evolutiva", sottolineando come l'obesità infantile in Italia colpisca un bambino su quattro.

Spazio, infine, al rapporto tra "Pappa e pesticidi", con lo studio presentato dal Prof. Ruggiero Francavilla, Specialista in Pediatria e Nutrizione Pediatrica del Policlinico Bari. Dalla relazione emerge che i bambini possono essere esposti già in utero ad agenti ambientali tossici e recenti ricerche hanno dimostrato che l'esposizione ai pesticidi nel bambino aumenta significativamente il rischio di sviluppare tumori (del sangue e del cervello), sindrome da deficit di attenzione-iperattività, difficoltà di apprendimento e malattie endocrine. Preferire frutta e verdura biologica, conoscere quali sono i vegetali e la frutta più contaminati e lavare bene i prodotti prima di consumarli rappresentano accorgimenti utili per limitare la diffusione del problema. In particolare, al centro dei lavori del Congresso, l'impiego razionale degli antibiotici nelle infezioni delle vie aeree in età evolutiva, riguardo al quale sono state presentate le raccomandazioni raccolte nella Consensus Conference. "La Consensus Conference – spiega il Dottor Di Mauro – si pone l'obiettivo di offrire al pediatra di famiglia e alle famiglie uno strumento utile e aggiornato per un adeguato ed efficace trattamento antibiotico nelle più frequenti infezioni delle vie aeree nei bambini, alla luce delle raccomandazioni delle più recenti Linee Guida ed evidenze scientifiche internazionali. Dai dati emerge che gli antibiotici sono i farmaci più utilizzati in età pediatrica,



Il discorso di apertura del Presidente SIIPS, Giuseppe Di Mauro

soprattutto a livello ambulatoriale. Il Dott. Di Mauro sottolinea che "quando si utilizza una terapia antibiotica, non bisogna sottovalutare le eventuali reazioni avverse: l'aumento del fenomeno delle resistenze batteriche, associate proprio a un'eccessiva prescrizione di antibiotici, ha infatti un impatto rilevante sulla sanità pubblica". Secondo i dati emersi nel corso della Consensus Conference, l'Italia risulta tra i Paesi europei con i livelli più elevati di antibiotico-resistenza. Si è discusso infine di disagio psicologico e Autismo Infantile grazie anche all'intervento della Prof.ssa Carmela Bravaccio, Professore associato di neuropsichiatria infantile presso l'Università Federico II di Napoli che ha portato la sua esperienza. "Lavorare per regalare un futuro migliore ai bambini e agli adolescenti – ha dichiarato il Dott. Giuseppe Di Mauro – significa mettersi al servizio delle nuove generazioni per la salvaguardia della loro salute psicofisica, attuare strategie di interventi congiunti con tutti gli operatori di salute a favore della prevenzione e della promozione di un corretto stile di vita. Significa agire per la promozione attiva della condizione fisica, della crescita e dell'assistenza al bambino nelle varie fasi dell'età evolutiva. Questi obiettivi sono stati tutti perseguiti e approfonditi durante questi tre giorni, con grande soddisfazione di tutti.



Un momento del talk show



Le cause metaboliche delle colestasi neonatali

Parole chiave

colestasi neonatale, malattie metaboliche

Key words

neonatal cholestasis, metabolic diseases

Riassunto

La colestasi neonatale è definita come un'elevazione nel siero della bilirubina coniugata. Tale elevazione è dovuta a una riduzione del flusso biliare attraverso un'ostruzione meccanica diretta oppure un difetto funzionale, accompagnato da una riduzione della funzione escretoria epatica e della secrezione di bile. Le cause di questo fenomeno possono essere di natura infettiva, metabolica o genetica, con un interessamento primariamente epatico o extraepatico. Poiché la colestasi rappresenta la più frequente causa di trapianto epatico in età pediatrica, una diagnosi precoce diventa di estrema importanza, soprattutto ai fini di una migliore prognosi. L'ittero rappresenta la prima manifestazione clinica di patologia, da considerarsi fattore d'allarme nonché spia per ulteriori approfondimenti clinici. Tra le cause di colestasi, le malattie metaboliche rappresentano un gruppo di patologie sicuramente sottostimate pur essendone responsabili in un numero non indifferente di casi. In questo articolo valuteremo le principali cause di colestasi neonatale, con particolare attenzione a quelle di origine metabolica.

Abstract

Neonatal cholestasis is defined as a rise in serum of conjugated bilirubin due to a biliar flow reduction through a direct mechanical obstruction or a functional defect causing a reduction in the excretory hepatic function and bile secretion. The causes of this phenomenon can be infectious, metabolic or genetic, with a primarily hepatic or extra-hepatic involvement. Since cholestasis represents the most common cause of liver transplantation in children, a prompt diagnosis is very important for the purposes of a better prognosis. Jaundice represents the first pathological manifestation of cholestasis, thus is strictly recommended to consider it as an alarming factor, sign for further clinical insights. Above all, metabolic diseases represent an often underestimated possible cause of cholestasis though they can be responsible for it in a considerable number of cases. In this article we'll evaluate the principal causes of neonatal cholestasis, with special concern to the ones of metabolic origin.

Salvatici E, Barberi S, Scelsa V,
Pieretti S, Paci S, Giovannini M

Clinica Pediatrica, Ospedale San Paolo,
Università degli Studi di Milano

Introduzione

La colestasi neonatale è definita come l'elevazione nel siero dei livelli di bilirubina coniugata, con esordio variabile ma prolungato oltre i 14 giorni di vita. Si tratta di un'evenienza frequente sia in età neonatale sia pediatrica, con un'incidenza pari a circa 1 su 2.500 neonati vivi.

Circa il 50% dei casi di colestasi neonatale è dovuto all'atresia delle vie biliari (AVB), evenienza grave da escludere nel minor tempo possibile necessitando di un precoce intervento chirurgico che avvenga prima del 45° giorno di vita. Il restante 50% dei casi è dovuto a cause differenti, di natura infettiva, metabolica, genetica. In ogni caso, il quadro che si determina consiste in una riduzione del flusso biliare attraverso un'ostruzione meccanica diretta oppure un difetto funzionale accompagnato da una riduzione della funzione escretoria epatica e della secrezione di bile. Fatta eccezione per alcuni fortunati casi quali la tirosinemia di tipo I e gli errori congeniti della sintesi degli acidi biliari, per i quali esiste una terapia di successo, nella maggio-

ranza dei casi non esiste un trattamento specifico per questa patologia, che quindi spesso progredisce verso quadri di cirrosi o di insufficienza epatica e verso la necessità di un trapianto epatico. Per quanto i quadri colestatici possano essere distinti in patologie a interesse primariamente epatico o extraepatico, segni e sintomi clinici generali sono simili per ciascuna forma di colestasi: ittero o subittero, feci ipo/acoliche e steatosiche, urine ipercromiche, aumento degli indici ematici di colestasi (γ -glutamil transpeptidasi, bilirubina totale e coniugata, fosfatasi alcalina) e di danno epatico (alanino aminotransferasi e aspartato aminotransferasi). Solitamente, almeno durante il periodo neonatale, non vi è presenza di prurito. Può essere invece presente epatomegalia, con fegato spesso di consistenza più dura alla palpazione, più o meno associata a splenomegalia. Tali reperti, ove presenti in associazione a *situs inversus* addominale e/o toracico, sono molto suggestivi di atresia delle vie biliari. Rappresentando l'ittero la prima manifestazione patologica di colestasi, è strettamente necessario considerarlo quale fattore d'allarme, spia per ulteriori approfondimenti clinici al fine di differenziare l'ittero dovuto a insufficienza epatica dall'ittero colestatico (in questo caso, il tempo di protrombina viene a normalizzarsi in seguito a somministrazione endovenosa di vitamina K).

Eziologia

Le cause di colestasi neonatale possono essere classificate in base agli eventi patogenetici che la determinano; si suddividono pertanto in extraepatiche, intraepatiche e miste (Tabella 1). Tra le forme extraepatiche e miste, la più rilevante è l'AVB, prima causa di trapianto epatico in età infantile, con un'incidenza stimata intorno a 1 su 10.000-15.000 nati vivi. Nell'80% dei casi la malattia ha un esordio probabilmente fetale intrauterino o comunque

nell'immediato periodo perinatale ed è dovuta a un'obliterazione progressiva dei dotti biliari su base infiammatoria che in poco tempo viene a coinvolgere l'intero albero biliare. L'eziologia rimane a oggi ancora sconosciuta, anche se è possibile ipotizzare un meccanismo multifattoriale. Le cause esclusivamente extraepatiche risultano rare (circa il 5%), ma facilmente diagnosticabili mediante ecografia o immagine TAC. Di queste fanno parte i calcoli a livello del dotto coledoco che, per quanto frequenti nell'età adulta, rappresentano un'evenienza decisamente più rara nel periodo neonatale, pur costituendo la seconda causa più frequente di colestasi. In questo caso le feci possono essere permanentemente o transitoriamente acoliche, con una presentazione clinica solitamente simile a quella dell'AVB, pur potendosi anche manifestare con improvvisa colestasi o colangite con dolore addominale e pancreatite. Indipendentemente dal meccanismo eziopatogenetico, l'ostruzione del flusso biliare conduce a una progressiva fibrosi periportale con cirrosi, conseguente sviluppo di ipertensione portale e ascite. Per quanto riguarda le origini intraepatiche di colestasi, esse rappresentano il restante 50% delle cause di colestasi neonatale, comprendendo un gruppo estremamente eterogeneo di malattie. Di queste fanno parte anzitutto le forme secondarie a malattie infettive, che si manifestano con fetopatia spesso associata a basso peso alla nascita, sintomi neurologici e/o sintomi ematologici. Le infezioni batteriche, tra cui la più frequente è l'infezione delle vie urinarie da *Escherichia coli*, possono infatti indurre l'inibizione del trasporto canalicolare degli acidi biliari e causare quindi colestasi. Seguono le cause tossiche, i cui meccanismi patogenetici coinvolti risultano estremamente complessi e includono infezioni ricorrenti, infiammazioni, utilizzo inappropriato della nutrizione parenterale (che rappresenta la causa più frequente di cole-

Tabella 1. Principali forme extraepatiche, intraepatiche e miste di colestasi neonatale

Forme extraepatiche o miste

- Atresia delle vie biliari
- Sindrome da bile spessa - Fibrosi Cistica
- Cisti del coledoco
- Perforazione spontanea del dotto biliare
- Colelitiasi
- Compressione estrinseca delle vie biliari extraepatiche
- Angioma del dotto biliare comune
- Colangite sclerosante neonatale
- Linfoistocitosi emofagocitica (HLH)

Forme intraepatiche a eziologia sconosciuta

A. Difetti nel trasporto di membrana e di secrezione della bile

- Alterato trasporto di acido biliare (*Bile Salt Export Pump* - BSEP)
- Colestasi Intraepatica Progressiva Familiare - PFIC type I-II-III
- Alterato trasporto di fosfolipidi (PFIC type 3 - mutazione del gene MDR)
- Alterato trasporto di ferro (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* - CFTR)
- Colangite sclerosante neonatale primitiva
- Sindrome artrogriposi-disfunzione renale-colestasi (ARC)

B. Difetti della biosintesi degli acidi biliari e di coniugazione della bilirubina

C. Difetti nell'embriogenesi

- Sindrome di Alagille
- Malattia di Caroli
- Ipoplasia biliare intraepatica/scarsità dei dotti biliari intraepatici non legata a sindrome

D. Epatite neonatale idiopatica

Forme intraepatiche a eziologia infettiva

- Epatite virale da HAV, HBV, HCV, CMV, Virus della rosolia, HSV, HHV6, HZV, Coxsackievirus, Echovirus, Reovirus tipo 3, Parvovirus B19, HIV
- Sepsis batterica generalizzata
- Toxoplasmosi
- Sifilide
- Tubercolosi
- Listeriosi

Forme intraepatiche di natura tossica

- Correlata alla nutrizione parenterale
- Correlata a farmaci (eritromicina, ceftriaxone, sulfonamidici, clorpromazina, acido valproico, isoniazide)

Forme intraepatiche genetiche/cromosomiche

- Sindrome di Down
- Sindrome di Donohue

stasi di origine tossica), assenza di circolazione enteroepatica, immaturità dei meccanismi di trasporto della bile ed epatopatia farmaco-correlata (seconda causa più frequente di colestasi su base tossica). Anche l'ischemia, senza altri sintomi associati, nel periodo neonatale è spesso accompagnata da colestasi: i nati con media o grave prematurità presentano, infatti, un rischio aumentato di colestasi neonatale. Da ultimo, ma non meno importanti e relativamente rare tra le forme intraepatiche di colestasi neonatale, ritroviamo le malattie congenite del metabolismo (Tabella 2), di cui tratteremo in seguito.

Diagnosi

La colestasi neonatale deve essere sempre considerata in presenza di ittero che compaia già durante le prime ore di vita oppure che si prolunghi oltre la seconda settimana.

Esame clinico

L'esame clinico comprende l'attenta valutazione di:

- ittero;
- feci ipo/acoliche con urine ipercromiche;
- facies (fronte prominente, ipertelorismo e mento appuntito nella sindrome di Alagille) e microcefalia (infezioni congenite);
- xantomi, eritema palmare, spider nevi;
- epato-splenomegalia, ascite;
- soffi cardiaci (stenosi polmonare e tetralogia di Fallot nella sindrome di Alagille);
- sintomi neurologici;
- esame oftalmologico (cataratta nella galattosemia; corioretinite nella infezione da CMV o Toxoplasma; embriotoxon, ossia residuo di membrana embrionaria alla periferia della cornea, visibile con la lampada a fessura, nella sindrome di Alagille; anello pericorneale di Kayser-Fleischer nel morbo di Wilson tipico della terza infanzia o dell'età adulta).

L'iter diagnostico prevede quanto descritto nella Tabella 3.

Malattie congenite del metabolismo

I principali errori congeniti del metabolismo responsabili di colestasi neonatale, soprattutto intraepatica, che tratteremo in questo contesto sono:

- malattie del metabolismo degli aminoacidi (tirosinemia tipo I);
- malattie del metabolismo degli zuccheri (galattosemia);
- malattie lisosomiali (malattia di Gaucher, malattia di Niemann-Pick tipo C);
- deficit del ciclo dell'urea (citrullinemia tipo II a esordio neonatale);
- disturbi della glicosilazione delle proteine (CDG).

Tirosinemia tipo I

Si tratta di una malattia congenita del metabolismo degli aminoacidi (incidenza di circa 1 su 120.000 nati vivi), a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata dal deficit dell'enzima fumaril-acetoacetato idrolasi (FAH), coinvolto nel metabolismo della tirosina. Tale deficit induce danni prevalentemente epato-renali, in quanto determina l'accumulo di sostanze tossiche (fumaril-acetoacetato, succinilacetoacetato e acetone) che, oltre a indurre carcinogenesi, inibiscono molti enzimi tra cui la δ -aminolevulinico anidasi, responsabile della sintesi dei porfobilinogeni. Se ne riconoscono due fenotipi clinici:

- tirosinemia tipo I acuta del neonato/lattante: a esordio tra i 15 giorni di vita e i 3 mesi e caratterizzata da ittero, vomito, ipoglicemia, setticemia, emorragie, grave insufficienza epatica con necrosi epatocellulare, tubulopatia renale (sindrome di Fanconi, associata alla perdita di fosfato e a rachitismo) e cardiomiopatia. Se non diagnosticata e trattata precocemente la malattia ha un'evoluzione il più delle volte fatale; nei pazienti che sopravvivono oltre i 2 anni di vita risulta elevato (18%), anche in epoca molto precoce, il rischio di sviluppo di carcinoma epatocellulare (con aumento dei livelli ematici di α -fetoproteina) e di insufficienza renale;

Tabella 2. Forme di colestasi neonatale intraepatica di natura metabolica.

Forme intraepatiche a eziologia metabolica

- Malattie del metabolismo degli aminoacidi (tirosinemia tipo I)
- Malattie del metabolismo degli zuccheri (galattosemia, glicogenosi tipo IV, intolleranza ereditaria al fruttosio)
- Malattie perossisomiali (sindrome di Zellweger o sindrome cerebro-epato-renale)
- Malattie lisosomiali (malattia di Niemann-Pick tipo C, malattia di Gaucher)
- Deficit del ciclo dell'urea (NICCD-citrin deficiency, deficit di OCT)
- Disturbi della glicosilazione delle proteine (*Congenital Disorders of Glycosylation* o CDG)
- Errori congeniti della biosintesi degli acidi biliari
- Fibrosi cistica
- Deficit di α -1-antitripsina
- Malattie del metabolismo dei grassi (malattia di Wolman, malattia di Niemann-Pick tipo C, malattia di Gaucher)
- Ipopituitarismo idiopatico
- Ipotiroidismo
- Malattia da accumulo neonatale di ferro
- Epatopatia mitocondriale
- Deficit di arginasi

- tirosinemia tipo I cronica: caratterizzata da epatomegalia con insufficienza epatica progressiva, cirrosi, ematomi, ritardo di crescita, rachitismo ipofosfatemico vitamina D-resistente, tubulopatia, neuropatia e crisi neurologiche acute, anche fatali, dovute alle porfirine, che possono scatenarsi in occasione di episodi febbrili intercorrenti e si sviluppano con andamento bifasico. Si riscontrano anche alterazioni cardiache come l'ipertrofia ventricolare sinistra e la cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva.

Diagnosi

Le indagini di laboratorio mostrano aumento di tirosina e metionina plasmatiche, aumento di α -fetoproteina plasmatica, aumento degli acidi organici urinari (in particolare il succinilacetone urinario, che rappresenta il reperto diagno-

Tabella 3. Iter diagnostico della colestasi neonatale.

Valutazione clinico-anamnestica	<ul style="list-style-type: none"> • Consanguineità • Peso alla nascita • Obiettività clinica • Colore di urine e feci
Esami di laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> • Test di routine (emocromo, Ht, test di Coombs, prove di funzionalità renale, acido urico, CPK) • Test metabolici di base (EGA, ammonio, lattato, elettroliti, ricerca chetoni urinari) • Test di funzionalità epatica (AST, ALT, γGT, ALP, bilirubina totale e frazionata) • Acidi biliari totali • Test di sintesi epatica (albumina, prealbumina, coagulazione, fattori della coagulazione) • Profilo lipidico (colesterolo, trigliceridi) • Indagini sierologiche del TORCH • Aminoacidemia/aminoaciduria • Acidi organici urinari (succinilacetone nella tirosinemia tipo I) • α-fetoproteina • Profilo delle acilcarnitine, carnitina sierica • Clinitest, galattosio-1-fosfato uridil-transferasi (GALT) in galattosemia • Rapporto lattato/piruvato (nel sospetto di una malattia metabolica) • Profilo degli acidi biliari (urine) • Analisi sialotransferrine, difetti congeniti della glicosilazione (CDG), studi lisosomiali • Studio dello stato marziale (sideremia, transferrina e ferritina) • Concentrazione α1-antitripsina, fenotipo o genotipo • Funzionalità tiroidea (fT3, fT4, TSH) • Esami colturali e sierologici nel sospetto di una causa infettiva • Test del sudore (fibrosi cistica)
Indagini strumentali	<ul style="list-style-type: none"> • Ecografia del fegato e delle vie biliari da eseguire in tutti i bambini con colestasi. • Radiografia del rachide (vertebre a farfalla nella sindrome di Alagille) • Ecocardiografia (cardiopatía nella sindrome di Alagille) • Scintigrafia epato-biliare • Biopsia epatica percutanea • Colangio-RMN o colangiografia intraoperatoria (da eseguire in casi selezionati).

stico), e aumento delle porfirine urinarie (soprattutto acido δ -aminolevulinico urinario). Le indagini radiologiche (TAC, RMN, ecografia) mostrano un diffuso aumento di segnale a livello epatico con aree nodulari, ipertrofia ventricolare sinistra e cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva. La diagnosi prenatale viene effettuata con il dosaggio del succinilacetone nel liquido amniotico e della fumaril-acetoacetato idrolasi su villi coriali o colture di amniociti.

Terapia

La terapia è costituita da una dieta a ridotto apporto di fenilalanina e tirosina, a volte anche di metionina che, pur permettendo di migliorare sia la funzionalità epatica sia l'accrescimento staturponderale e neuropsicomotorio dei pazienti, tuttavia non risulta sufficiente da sola a

impedire lo sviluppo di epatocarcinoma. La tubulopatia renale, che generalmente determina un quadro di rachitismo ipofosfatemico, deve essere trattata con vitamina D3 ad alte dosi. I risultati della sperimentazione con la terapia dietetica unita alla terapia con NTBC (Nitisinone - inibitore della 4-OH-fenilpiruvato diossigenasi, 1-2 mg/kg in 2 dosi) che blocca l'accumulo dei metaboliti tossici e che l'Unione Europea ha autorizzato alla commercializzazione nel 2005 come farmaco orfano per la cura della tirosinemia tipo I, mostrano un miglioramento sostanziale della funzionalità epatica e renale con una riduzione delle crisi neurologiche e una minore necessità di ricorrere al trapianto epatico. La terapia è risultata particolarmente efficace anche in presenza di insufficienza epatica acu-

ta, determinando normalizzazione della coagulopatia già dopo le prime somministrazioni del farmaco.

Galattosemia

Si tratta di una malattia metabolica a trasmissione autosomica recessiva in cui l'enzima deficitario è la galattosio-1-fosfato uridiltransferasi (GALT). È caratterizzata da sintomi progressivi a seguito dell'inizio dell'assunzione di latte; a partire dal 3°-4° giorno di vita si verificano: vomito, diarrea, ittero, sepsi, insufficienza epatica e renale, progressiva cataratta bilaterale, disfunzioni visivo-percettive; dopo la prima infanzia si sviluppano anche segni e sintomi neurologici di natura progressiva: ipotonia, tremori a riposo e intenzionali, marcia atassica, movimenti distonici e coreo-atetosici, movimenti facciali incoordinati, parola scandita e disartica. L'incidenza stimata in Europa è di 1 su 18.000 - 1 su 180.000 nati vivi.

Diagnosi

La diagnosi può essere effettuata mediante screening neonatale o per mezzo di esami più specifici di malattia una volta che sia clinicamente manifesta. Tali accertamenti comprendono il dosaggio di galattosio e di galattosio-1-P su siero, eritrociti o sangue spot, l'analisi delle mutazioni, i test enzimatici e, per il danno tubulare renale, la valutazione di zuccheri urinari, glicosuria, albuminuria, aminoaciduria generalizzata e la presenza di sostanze riducenti nelle urine. La diagnosi prenatale del deficit di GALT è possibile adesso anche tramite analisi del DNA con biopsia dei villi coriali.

Terapia

La terapia si basa su l'assunzione di latte privo di lattosio (glucosio + galattosio), sulla sospensione completa del latte materno e su una dieta altrettanto priva di lattosio, che dovrà essere proseguita per tutta la vita. La supplementazione calcica, le vitamine K e D3 e il plasma fresco congelato potrebbero rendersi necessari per correggere i disturbi coagulativi.

Malattia di Niemann-Pick tipo C

È una malattia metabolica neuronopatica cronica a esito fatale tra i 5 e i 15 anni di vita, causata dal difettoso trasporto intracellulare di colesterolo lisosomiale e accumulo di sfingomielina nelle cellule del sistema reticolo-endoteliale. Può essere divisa in forma epatitica neonatale, forma a esordio infantile grave, forma a insorgenza più tardiva infantile e forma giovanile. La prevalenza è di 1 su 150.000 nati vivi. Ha diffusione panetnica ed è a trasmissione autosomica recessiva. Nel 95% dei pazienti il legame è con la regione cromosomica 18q11 e quindi con il gene NPC1. Sintomatica nei primi giorni di vita già nel 50% dei casi, si presenta con un quadro suggestivo di epatite neonatale con colestasi, anomalie neurologiche e psichiatriche.

È una malattia che può presentarsi in qualsiasi momento, dalla vita intrauterina all'età adulta. Il quadro clinico acuto (insorgenza nei primi mesi di vita) è progressivo e caratterizzato da difficoltà all'alimentazione (disfagia, scialorrea), epatosplenomegalia e sintomi neurologici (atassia, disartria, distonia, oftalmoplegia verticale). Nel 50% dei neonati è presente ittero colestatico, generalmente autolimitantesi; nel 10% dei casi si verifica un'insufficienza epatica terminale senza sintomatologia neurologica. L'esordio tardivo è caratterizzato da ipotonia e ritardo psicomotorio, epatosplenomegalia, tremore intenzionale, spasticità generalizzata; tali pazienti vanno incontro al decesso entro i 20 anni di vita. In rari casi la disfunzione neurologica non si manifesta fino all'adolescenza.

Diagnosi

La diagnosi prevede la dimostrazione contemporanea di:

- accumulo intralisosomiale di colesterolo non esterificato;
- omeostasi intracellulare del colesterolo anomala (compromissione dell'esterificazione

del colesterolo LDL indotta);

- necessario riscontro di cellule caratteristiche di Niemann-Pick all'esame del midollo osseo;
- valutazione del livello enzimatico (campioni biotici e fibroblasti delle colture tissutali);
- nel 50% dei casi, presenza di macula rosso ciliegia all'esame del fundus.

Terapia

Le terapie attualmente in uso sono:

- miglustat – *orphan drug* che inibisce l'azione della sintasi del glucosilceramide, riducendo la produzione di glicosfingolipidi nelle cellule. Utilizzato in particolare nel trattamento dei sintomi neurologici della malattia;
- farmaci ipocolesterolemizzanti (statine, acido nicotinico): possono rallentare l'evoluzione della malattia;
- farmaci anticolinergici: possono ridurre distonia e tremori;
- antiepilettici: possono controllare o ridurre di frequenza le crisi epilettiche.

Fisioterapisti, logopedisti e terapisti occupazionali dovrebbero tutti essere coinvolti nella cura di questi pazienti. L'identificazione del gene NPC1 e della proteina da esso codificata dovrebbero aprire la strada a nuove strategie terapeutiche.

Malattia di Gaucher

È una malattia metabolica a trasmissione autosomica recessiva dovuta al deficit dell'enzima glucocerebrosidasi, presente nei lisosomi dei macrofagi, che determina l'accumulo patologico di glicosilceramide nei fagociti mononucleati (cellule di Gaucher). Il sottotipo più comune è la forma non neuronopatica caratterizzata da lenta progressione, epatosplenomegalia e deformità scheletriche. Il gene coinvolto è GBA 1q21. L'incidenza è stimata a circa 1 su 60.000 nati vivi, mentre tra gli ebrei Ashkenazi raggiunge un'incidenza di 1 su 1.000 nati vivi. Sono stati descritti tre fenotipi in base alla presenza o meno di interessamento neurologico e alla sua gravità: il tipo I, non neuronopatica, il tipo II, neuronopatica acuta, e il tipo III, neuronopatica cronica.

Il tipo II è la forma neuronopatica acuta e comprende manifestazioni neurologiche fulminanti che conducono a morte entro i primi 18 mesi.

I sintomi compaiono entro i 3-6 mesi di vita e sono caratterizzati da:

- epatosplenomegalia;
- iperbilirubinemia mista;
- trombocitopenia (l'emorragia è un segno frequente di presentazione);
- alterazioni cutanee a tipo *collodion baby*.



La colestasi neonatale isolata può costituire anche il primo segno della malattia.

La diagnosi di Gaucher viene suggerita dal riscontro di una significativa splenomegalia associata ad alti livelli di ferritina e aumentato tempo di protrombina, senza insufficienza epatica.

Diagnosi

La diagnosi viene effettuata mediante misurazione dei livelli di glucocebreosidasi nei leucociti del sangue. Inoltre, l'attività di alcuni marcatori biologici (chitotriosidasi, enzima di conversione dell'angiotensina, ferritina e fosfatasi acida tartrato-resistente - TRAP) è aumentata, così come sono aumentati i valori plasmatici di transaminasi e di γ -glutamyl transferasi.

Terapia

Attualmente la terapia enzimatica sostitutiva con imiglucerasi è la terapia di elezione ed è indicata per i pazienti affetti dalla malattia di tipo 1 e 3.

Il miglustat rappresenta un trattamento di seconda scelta.

Citrullinemia tipo II a esordio neonatale

È una malattia metabolica causata dal deficit dell'enzima argininosuccinato sintetasi che determina un aumento dei livelli sierici di citrullina e diminuzione dei livelli di citrina.

La citrina è un *carrier* di aspartato-glutammato attraverso la membrana mitocondriale interna. Il suo deficit causa iperammoniemia in bambini e adulti, associata ad alterazioni metaboliche della gluconeogenesi, glicolisi aerobia, sintesi dell'urea, attività di UDP-galattosio epimerasi e sintesi/utilizzo di acidi grassi. I fenotipi clinici di cui si caratterizza sono:

- colestasi intraepatica neonatale causata da deficit di citrina (NICCD);
- citrullinemia tipo II *adult-onset* (CTLN2).

Si presenta nelle prime settimane di vita con un riscontro di:

- colestasi prolungata, ittero, epatosplenomegalia con segni

ecografici di steatosi epatica, prolungato tempo di protrombina;

- aminoacidemia: aumento di citrullina, tirosina, treonina, arginina e metionina;
- galattosuria.

I sintomi tendono a scomparire nel primo anno di vita, ma molti pazienti sviluppano i sintomi della CTLN2 caratterizzati soprattutto da disturbi neurologici e scarso accrescimento.

Terapia

La terapia prevede la sospensione dell'allattamento al seno e l'introduzione di formule prive di galattosio e arricchite con trigliceridi a media catena (MCT).

In alcuni casi sono state somministrate per via orale vitamine liposolubili e arginina.

Disturbi della glicosilazione delle proteine

Si tratta di malattie metaboliche congenite causate da difetti nella biosintesi della catena oligosaccaridica di glicoproteine o altri glicconiugati.

Le forme a primario interessamento epatico, fin dall'epoca neonatale, sono:

- CDG Ia (deficit dell'enzima citosolico, fosfomannomutasi, che converte il mannosio-6-fosfato a mannosio-1-fosfato, sito sul cromosoma 16p1.3); ha un'incidenza di 1 su 20.000 nati. Il quadro clinico è caratterizzato da: dismorfismi cutanei multipli, strabismo, ipotonia assiale, ipoplasia del corpo calloso, ipoplasia cerebellare, ritardo psicomotorio, accompagnato da problemi di alimentazione (anoressia, vomito); comune è lo sviluppo di un'insufficienza epatica associata o meno a sindrome nefrosica. Una minoranza di bambini può sviluppare un'emorragia cerebrale acuta.
- CDG IIe: difetto di recente scoperta localizzato nel complesso oligomerico del Golgi (subunità COG7) responsabile di un quadro clinico caratterizzato da: asfissia perinatale,

grave encefalopatia, colestasi epatica e dismorfismi facciali, con decesso nei primi 2 mesi di vita.

Il sospetto di CDG deve insorgere se presente: ritardo psicomotorio e/o inspiegata malattia multisistemica, colestasi, disordini autoimmuni, cardiomiopatia, vomito ciclico ed enteropatia proteino-disperdente.

La diagnosi di CDG avviene mediante elettrofocusing su spot (IEF) della transferrina sierica, dosaggio di fosfomannomutasi su leucociti o fibroblasti (per la CDG Ia).

La terapia delle CDG non è ancora disponibile. La somministrazione di mannosio non ha modificato i parametri biochimici o migliorato la sintomatologia clinica. Efficace si è dimostrata la somministrazione di acido acetilsalicilico nella prevenzione degli episodi *stroke-like*.

Conclusioni

La diagnosi precoce di colestasi neonatale è importante soprattutto quando le cause sono di origine metabolica o nell'atresia delle vie biliari, in cui la rapidità della diagnosi modifica, migliorandola, la prognosi dei pazienti affetti.

Il trapianto di fegato ha fornito progressi terapeutici in epatologia pediatrica in quanto capace di garantire buone possibilità di sopravvivenza e una buona qualità di vita: i tassi di sopravvivenza a 5 anni dopo il trapianto sono aumentati fino al 90%, ma si tratta comunque di una procedura molto complessa, invasiva, multispecialistica e associata a elevate complicanze post-operatorie, quali l'insufficienza renale e le malattie linfoproliferative. Ulteriori studi nel campo della genetica e della fisiopatologia della colestasi neonatale saranno necessari per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche con applicazioni soprattutto in materia di cellule staminali e/o di terapia genica.

Bibliografia

- Balistreri WF, Bezerra JA, Jansen P et al. Intrahepatic cholestasis: summary of an American Association for the Study of Liver Diseases single-topic conference. *Hepatology* 2005;42:222-35.
- Bernard O. Early diagnosis of neonatal cholestatic jaundice. *Arch Pediatr* 1998;5:1031-5.
- Jacquemin E. Development and pathophysiology of biliary secretion. *Arch Fr Pediatr* 1992;49:741-8.
- Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N et al. Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996. *Hepatology* 1999;30:606-11.
- Amedee-Manesme O, Bernard O, Brunelle F et al. Sclerosing cholangitis with neonatal onset. *J Pediatr* 1987;111:225-9.
- Feldmeyer L, Huber M, Fellmann F et al. Confirmation of the origin of the NISCH syndrome. *Hum Mutat* 2006;27:408-10.
- Krawinkel MB. Parenteral nutrition-associated cholestasis – what do we know, what can we do? *Eur J Pediatr Surg* 2004;14:230-4.
- Lang C, Meier Y, Stieger B et al. Mutations and polymorphisms in the bile salt export pump and the multidrug resistance protein 3 associated with drug-induced liver injury. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17:47-60.
- Teckman JH. Alpha1-antitrypsin deficiency in childhood. *Semin Liver Dis* 2007;27:274-81.
- Regev A, Guaqueta C, Molina EG et al. Does the heterozygous state of alpha1-antitrypsin deficiency have a role in chronic liver diseases? Interim results of a large case-control study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:S30-S35.
- Hinds R, Hadchouel A, Shanmugham NP et al. Variable involvement in siblings with PiZZ alpha-1-antitrypsin deficiency related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:136-8.
- Lykavieris P, Bernard O, Hadchouel M. Neonatal cholestasis in childhood. *Arch Dis Child* 1996;75:67-70.
- Englert C, Grabhorn E, Richter A et al. Liver transplantation in children with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Transplantation* 2007;84:1361-3.
- Jung C, Driancourt C, Baussan C et al. Prenatal molecular diagnosis of inherited cholestatic diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:453-8.
- Yerushalmi B, Sokol RJ, Narkewicz MR et al. Niemann-Pick disease type C in neonatal cholestasis at a North American center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:44-50.
- Lee WS, Sokol RJ. Mitochondrial hepatopathies: advance in genetics and pathogenesis. *Hepatology* 2007;45:1555-65.
- Bosch AM. Classical galactosemia revisited. *J Inher Metab Dis* 2006;29:516-25.
- McKiernan PJ. Nitisinone in the treatment of hereditary tyrosinemia type I. *Drugs* 2006;66:743-50.
- Van Spronsen FJ, Bijleveld CM, Van Maldegem BT, Wijburg FA. Hepatocellular carcinoma in hereditary tyrosinemia type I despite 2-(2-nitro-4-trifluoro-methylbenzoyl)-1, 3-cyclohexanedione treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40:90-3.
- De Lonlay P, Seta N, Barrot S et al. A broad spectrum of clinical presentations in congenital disorders of glycosylation I: a series of 26 cases. *J Med Genet* 2001;38:14-9.
- Jacquemin E, Lykavieris P, Chaoui N et al. Transient neonatal cholestasis: origin and outcome. *J Pediatr* 1998;133:563-7.
- Hermeziu B, Sanlaville D, Girard M et al. Heterozygous bile salt export pump deficiency: a possible genetic predisposition to transient neonatal cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:114-6.

Aluneb®

**FLOGOSI RINO-SINUSO-FARINGEO
CHIRURGIA ENDOSCOPICA ORL**

ACIDO IALURONICO AD ALTO PESO MOLECOLARE

Soluzione da nebulizzare



Dispositivo Medico **CE**

**Riduce la flogosi e ripristina
la clearance mucociliare**

PREVIENE

RINO-OTITI

SINUSITI

TONSILLITI

FARINGITI

Indicazioni

Bambini fino 6 anni di età: un flaconcino monodose per seduta 1 volta al giorno.

Bambini di età superiore a 6 anni e adulti: un flaconcino monodose per seduta 2 volte al giorno.

Confezione: 15 flaconcini monodose da 4 ml

sakura
Salute al naturale

www.sakuraitalia.it



La percezione della disabilità con il questionario ICF-CY: il punto di vista del sanitario e del caregiver. Dati preliminari in una popolazione di bambini con ritardo mentale

Picciolin O¹, Bernardelli G², Fontana C³, Mari D⁴, Puntieri C⁵, Mosca F⁶

¹ Responsabile UOS di Riabilitazione per l'Età Evolutiva, NICU, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico

² Ricercatore Settore Scientifico disciplinare Scienze Riabilitative - Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche "Luigi Sacco", Università degli Studi di Milano

³ Terapista della neuro e psicomotricità dell'età evolutiva, Dottore magistrale in Scienze Riabilitative delle Professioni Sanitarie - UO di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Università degli Studi di Milano

⁴ Professore Associato - Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità - Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico - Presidente CdL Magistrale Scienze Riabilitative delle Professioni Sanitarie - Responsabile U.O.C. Geriatria

⁵ Logopedista, Dottore magistrale in Scienze delle Professioni Sanitarie della Riabilitazione - SSNPIA, Azienda Ospedaliera "Ospedale Civile" di Legnano

⁶ Professore Ordinario - Direttore UO di Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione IRCCS Cà Granda Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico

Parole chiave

questionario ICF-CY, concordanza, ritardo mentale, salute, disabilità

Key words

ICF-CY questionnaire, concordance, mental retardation, health, disability

Introduzione

L'International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF), approvato dall'OMS nel 2001, rappresenta uno strumento omonimocomprendente biopsicosociale per la descrizione dello stato di salute, considerando la disabilità e l'handicap come un insieme complesso di condizioni individuali, relazionali e rafforzate dall'ambiente sociale e non più unicamente come problemi del singolo o caratteristiche distintive negative, così come invece descritti nel 1980 dalla classificazione ICIDH.¹⁻³ La salute infatti, secondo l'ICF, si configura come uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale e non come semplice assenza di malattia o di infermità, mentre la disabilità è una condizione di salute determinata dalle condizioni del soggetto, ma in relazione a un ambiente più o meno sfavorevole; queste concezioni superano quella biomedica più semplice che sta alla base dei manuali di classificazione delle malattie comunemente in uso (ICD, DSM IV-TR), con una buona concordanza di misura con altri strumenti, per esempio la valutazione della qualità della vita nel bambino con patologia cronica.⁴ L'ICF rappresenta quindi uno strumento in grado di fornire il punto di partenza per creare quel modello dinamico di integrazione socio-sanitaria-assistenziale che possa offrire interventi per la persona e la famiglia lungo tutto il percorso della vita.⁵ L'ICF si compone di 2 parti, ciascuna a sua volta costituita da 2 componenti, (funzionamento e disabilità, fattori contestuali) che si rifanno a domini e costrutti specifici (Strutture e Funzioni Corporee, Attività e Partecipazione, Fattori Ambientali e Personali). Ciascuna componente comprende una serie di capitoli dettagliati in 4 livelli e ordinati gerarchicamente in modo tale che categorie di livello inferiore condividano gli attributi di quella di livello superiore, a esclusione dei fattori personali, che non vengono elenca-

ti per la loro variabilità.⁶ L'ICF, accettato da 191 Paesi come standard per misurare e classificare salute e disabilità in un'ottica biopsicosociale, è promosso anche dalla Regione Lombardia che, in numerosi progetti, ne ha rimarcato l'importanza quale strumento per una maggiore inclusione scolastica e sociale dei soggetti con disabilità. Riscontra una diffusione sempre maggiore per la sua utilizzabilità anche da parte di tutti coloro che partecipano alla promozione della salute del soggetto, in quanto consente di arricchire il contenuto informativo in possesso dei sanitari e di condurre genitori e insegnanti a una più completa visione della condizione del disabile, raggiungendo una situazione di confronto paritario: parlare la stessa lingua e condividere lo stesso *framework* concettuale è elemento essenziale per rendere efficace la comunicazione e, di conseguenza, il progetto terapeutico.⁷ Ha raccolto anche l'attenzione e la partecipazione del mondo della scuola, del lavoro, della riabilitazione socio-sanitaria, nonché delle Associazioni dei disabili e del volontariato in quanto, per sua stessa natura, può aiutare a compiere quella rivoluzione culturale del concetto di salute (che è il suo cardine) non solo da parte del personale sanitario, ma anche da parte delle famiglie che, conoscendo nel modo più doloroso la disabilità e l'handicap, spesso vivono la ricerca di salute come guarigione della malattia piuttosto che come incremento globale del benessere del soggetto. Il confronto mediante ICF consente inoltre il passaggio da un rapporto di *compliance* sul modello paternalistico, a un rapporto di *concordance*, ossia di accordo terapeutico in cui il paziente e la famiglia prendono consapevolezza e avanzano un bisogno.⁸ Nel 2007, per soddisfare le esigenze di classificazione dell'età evolutiva, ne è stata elaborata una versione modificata allo scopo di mettere maggiormente in luce aspetti caratteristici dell'età evolutiva e il costante cambiamento della salute

e dello sviluppo del bambino che non venivano sufficientemente rilevati mediante l'utilizzo della versione per adulti (*International Classification of Functioning, Disability and Health – version for children and youth*, ICF-CY).³ In Letteratura sono documentati numerosi studi condotti allo scopo di implementare l'ICF come strumento per la costruzione di un *framework* comune tra sanitari che operano in ambiti differenti piuttosto che tra sanitari e altre figure: in particolare emergono studi che hanno coinvolto sanitari e genitori per confrontare la differente percezione della patologia⁹ piuttosto che per rilevare la percezione

dell'efficacia di trattamenti riabilitativi.⁹⁻¹² Tuttavia non vi sono studi che pongono un confronto tra tutti gli attori principali nella vita del bambino. Lo studio di McCormack e coll.⁹ in cui è stata richiesta la compilazione di un questionario di 32 item estrapolati dall'ICF-CY da parte di logopedisti e genitori di bambini con disturbi del linguaggio in età prescolare per verificare l'utilità dello strumento, le aree di difficoltà dei bambini e rilevare la differente prospettiva tra logopedisti e genitori, si avvicina maggiormente alla nostra ipotesi di ricerca rispetto ad altre, pur essendo presenti alcune differenze metodologiche.

Riassunto

Obiettivo. Verificare l'adeguatezza dell'International Classification of Functioning, Disability and Health Children and Young (ICF-CY) ICF come mezzo per creare un linguaggio comune tra differenti professionisti che interagiscono con il paziente, ricercando il livello di concordanza, mediante la somministrazione del questionario a sanitari, genitori e insegnanti in una popolazione di minori con ritardo mentale. **Materiali e Metodi.** Lo studio ha coinvolto 9 sanitari, 40 genitori e 35 educatori che hanno compilato il questionario ICF-CY di 20 soggetti con ritardo mentale di età compresa tra 3 e 11 anni seguiti presso un Servizio di NPIA per trattamenti o controlli periodici e iscritti in strutture formative del territorio. Per ciascun soggetto sono stati compilati 3 questionari ICF-CY e la compilazione è stata effettuata separatamente al fine di confrontare le risposte fornite. **Risultati.** Si è riscontrata una diversità nei risultati ottenuti dai due metodi di analisi utilizzati: il confronto tra i tre gruppi di esaminatori ha evidenziato una concordanza tra moderata e buona in tutte le parti del questionario; l'analisi a coppie ha invece consentito di rilevare una concordanza moderata-buona nelle parti Funzioni corporee e Attività e partecipazione, un confronto impossibile nel 50% dei casi della parte Strutture Corporee, una discordanza nella parte Fattori ambientali per le coppie sanitari-insegnanti e genitori-insegnanti. **Conclusioni.** L'ICF si è dimostrato strumento adeguato per la rilevazione della differente percezione dello stato di salute e per il confronto tra differenti figure. Tuttavia, il ridotto campione a cui si fa riferimento non consente di trarre conclusioni definitive circa la significatività dei livelli di concordanza rilevati e il reale accordo tra le differenti figure. Prospettive future di studio potrebbero dunque essere legate all'incremento del campione oggetto di studio nonché alla selezione di un campione con patologie differenti dal ritardo mentale.

Abstract

Purpose. To verify the effective usability of ICF questionnaire as tool for creating a common language between different figures that interact with the patient researching the level of correlation between the assessments made by sanitary staff, parents and teachers of children with mental retardation using ICF-CY check list. **Materials and Methods.** The study involved the use of the ICF-CY check list, 9 members of sanitary staff, including physicians and rehabilitators, 40 parents and 35 teachers filled in ICF-CY check list of 20 children with mental retardation, aged 3-11, followed by NPIA service for therapy or periodic controls, attending various educational institutions. For each subject of the sample were filled in three ICF-CY checklists and the compilation was carried out separately in order to compare the answers. **Results.** There was a discrepancy in the results from the two methods of analysis used: the comparison between the three groups of examiners showed a correlation moderate-good in all parts of the check list; the analysis in pairs, allowed to observe the impossibility of calculate the correlation of scoring in Part 1.b (Body Structures) and a discordance in pairs sanitary staff-teacher and parent-teacher in Part 3 (Environmental Factors). **Conclusions.** As documented in literature, the ICF is an appropriate tool for the detection of different perception of health status and the comparison of different opinions. However, the small sample of the study can't draw conclusions about the significance of the correlation levels detected and the real agreement between different people. Prospects for the future study could be linked to the increase of the sample and the selection of a sample with different diseases.

Altri studi hanno valutato l'influenza dei fattori ambientali per misurarne l'affidabilità dello strumento ICF-CY in bambini autistici¹³ e in bambini con ritardi motori per correlare tali fattori con le categorie dello strumento stesso.¹⁴

Scopo e metodo

L'obiettivo dello studio è verificare la concordanza/discordanza nella percezione della disabilità mediante la check list ICF-CY tra diversi soggetti compilatori: sanitari (Neuropsichiatra infantile, Fisioterapista/Logopedista/TNPEE), genitori e insegnanti. Lo studio è stato condotto nel periodo compreso da settembre a ottobre 2012 presso la Struttura Semplice di Neuropsichiatria per l'Infanzia e l'Adolescenza (SSNPIA) dell'Azienda Ospedaliera di Legnano e ha coinvolto 9 sanitari tra medici e professionisti dell'area della riabilitazione, 40 genitori e 35 educatori, che hanno compilato il questionario ICF-CY di 20 soggetti con ritardo mentale di età compresa tra 3 e 11 anni, ciascuno indagato con 3 check list-CY. Tale ipotesi di ricerca deriva dal fatto che l'ICF rappresenta per sua natura un mezzo di confronto paritario tra differenti figure e l'attività svolta mira a garantire un maggiore scambio di informazioni. Gli studi precedentemente condotti sull'ICF, sia in ambito pediatrico sia tra gli adulti, avevano sempre mirato a indagare la coerenza tra il nuovo strumento ICF e quelli già in uso al fine di evidenziarne eventuali differenze.¹⁵⁻¹⁹ Per la ricerca è stato utilizzato il questionario check list estrapolato dall'ICF-CY e contenente i codici ritenuti più rilevanti elaborato da E. Bjorck-Akesson e coll.²⁰ Nella ricerca sono stati inclusi soggetti con Quoziente Intellettivo (QI) / Quoziente di Sviluppo (QS) < 70, eventualmente associato ad altra patologia, in carico al SSNPIA per terapia o controlli periodici e frequentanti Enti educativi/formativi; sono stati esclusi dalla ricerca soggetti con QI o QS > 70, non in trattamento presso la Struttura e/o non frequentanti Enti educativi/formativi (Tabella 1).

All'interno del campione oggetto di studio tutti i minori sono in carico a un Medico NPI, 15 soggetti effettuano una sola terapia riabilitativa, 5 effettuano 2 terapie differenti. Per consentire una corretta compilazione dei questionari da parte dei sanitari è stato programmato un incontro formativo della durata di due ore durante il quale sono stati illustrati i principi teorici dell'ICF, le caratteristiche del questionario proposto e le modalità di compilazione. Da parte dei sanitari i questionari sono stati compilati durante le riunioni settimanali d'équipe multidisciplinare e l'attività svolta è stata inserita nel piano di lavoro settimanale configurandosi come indiretta. La consegna dei questionari ai genitori, previa sottoscrizione del consenso informato per l'utilizzo dei dati secondo la normativa per la tutela della privacy, è avvenuta da parte dei Sanitari, agli insegnanti da parte dei genitori. I dati sono stati raccolti e analizzati con un database elaborato su file excel: nella prima parte sono stati riportati i dati di riferimento del paziente e nella seconda parte i singoli codici con i differenti qualificatori. Il controllo della concordanza è stato effettuato mediante l'utilizzo di due coefficienti di analisi statistica: il Kappa di Cohen (indice di concordanza tra due valutatori che consente di verificare la concordanza reale, escludendo la quota dovuta al caso) e il Kappa di Fleiss (generalizzazione della statistica Kappa di Cohen che consente di saggiare l'accordo tra esaminatori).^{21,22}

Tabella 1. Classificazione per patologia dei soggetti inseriti nello studio.

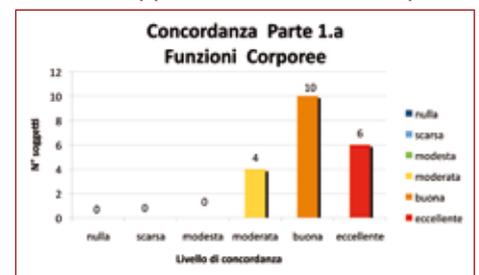
PATOLOGIA	N. b/i	Range QI/QS
Ritardo mentale	11	39-68
Trisomia 21	5	29-60
Disturbi misti dello sviluppo	2	56-62
Paralisi Cerebrale Infantile	1	51
Disturbi dello spettro autistico	1	48

Risultati

Concordanza tra sanitari, genitori e insegnanti

Dall'analisi effettuata mediante calcolo della statistica Kappa di Fleiss relativamente alle Funzioni corporee nel confronto tra sanitari, genitori e insegnanti è emersa una concordanza moderata per 4 soggetti, buona per 10 soggetti ed eccellente per 6 soggetti (Grafico 1).

Grafico 1. Concordanza tra esaminatori secondo Kappa di Fleiss. Funzioni corporee.



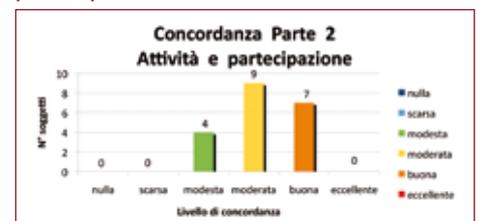
Relativamente alle Strutture corporee, la concordanza risulta essere a livello buono per n°3 soggetti e a livello eccellente in n°17 soggetti (Grafico 2).

Grafico 2. Concordanza tra esaminatori secondo Kappa di Fleiss. Strutture corporee.



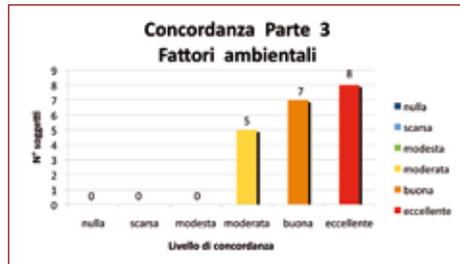
Relativamente all'Attività e partecipazione, la concordanza risulta essere a livello modesto in 4 casi, moderato in 9 casi, buono in 7 soggetti (Grafico 3).

Grafico 3. Concordanza tra esaminatori secondo Kappa di Fleiss. Attività e partecipazione.



Relativamente ai Fattori ambientali, la concordanza si attesta a livello moderato per 5 soggetti, a livello buono per 7 soggetti e a livello eccellente per 8 soggetti (Grafico 4).

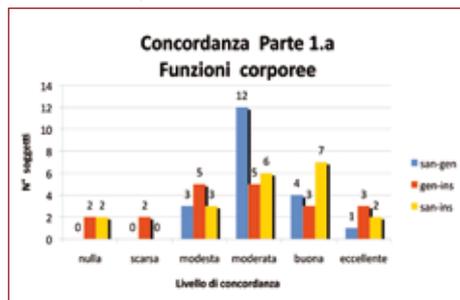
Grafico 4. Concordanza tra esaminatori secondo Kappa di Fleiss. Fattori ambientali.



Concordanza coppie

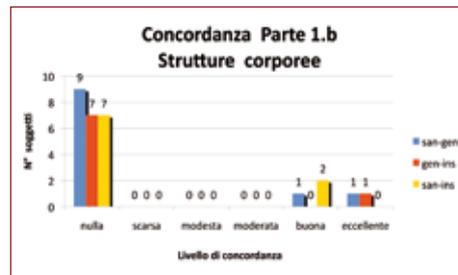
Dall'analisi effettuata mediante calcolo della statistica Kappa di Cohen sulle coppie sanitari-genitori, genitori-insegnanti, sanitari-insegnanti relativamente alle Funzioni corporee, è emersa una concordanza prevalentemente sul livello moderato nel confronto sanitari-genitori, sul livello modesto-moderato nel confronto genitori-insegnanti e sul livello buono nel confronto sanitari-insegnanti (Grafico 5).

Grafico 5. Concordanza fra coppie di esaminatori secondo Kappa di Cohen. Funzioni corporee.



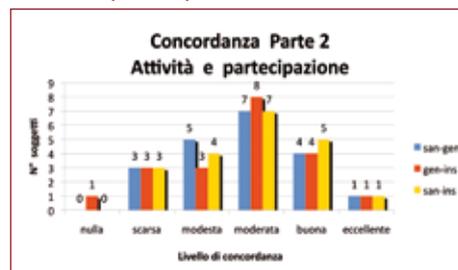
Relativamente alle Strutture corporee, l'analisi della concordanza effettuata mediante calcolo del Kappa di Cohen non è risultata significativa: nel 50% dei soggetti analizzati si è rilevata una inconsistenza del metodo dovuta al fatto che l'accordo atteso casuale risulta pari a 1 e rende, dunque, impossibile il calcolo del Kappa. I restanti casi analizzati, si attestano sul livello di concordanza nulla (Grafico 6).

Grafico 6. Concordanza fra coppie di esaminatori secondo Kappa di Cohen. Strutture corporee.



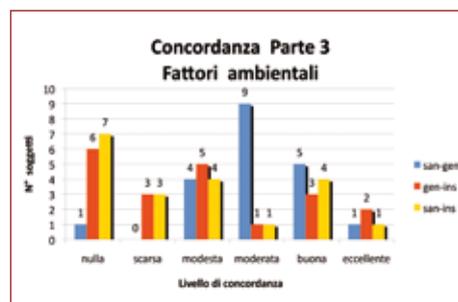
La concordanza risulta buona solo in 5 dei casi considerati. Relativamente all'Attività e partecipazione, la concordanza si attesta in prevalenza sul livello moderato in tutte e tre le coppie di valutatori (Grafico 7).

Grafico 7. Concordanza fra coppie di esaminatori secondo Kappa di Cohen. Attività e partecipazione.



Infine, nella parte Fattori ambientali, la concordanza risulta scarsa-moderata per le coppie sanitari-insegnanti e genitori-insegnanti (Grafico 8).

Grafico 8. Concordanza fra coppie di esaminatori secondo Kappa di Cohen. Fattori ambientali.



Discussione

Dai dati della nostra ricerca emergono risultati che consentono di formulare ipotesi interessanti sia relativamente all'utilizzo del questionario ICF-CY sia alla diversa percezione della disabilità

dei soggetti implicati nella ricerca. In particolare, il calcolo del coefficiente Kappa di Fleiss mette in luce una concordanza tra moderato e buono in tutte le parti del questionario con punte di concordanza eccellente nelle parti Strutture corporee e Fattori ambientali. L'approfondimento dell'analisi dei dati raccolti mediante il confronto a coppie consente tuttavia di rilevare alcune incoerenze meritevoli di interesse e di discussione. Nel dominio Funzioni Corporee e Attività e Partecipazione il livello di concordanza raggiunto risulta essere il medesimo sia nell'analisi congiunta sia in quella a coppie: questo sembra denotare un adeguato scambio informativo tra tutte le figure che prendono parte alla vita del bambino a favore del modello riabilitativo adottato e dell'importanza che riveste la famiglia nel risultato del piano terapeutico: infatti il rapporto che si crea con i genitori è considerato un fattore prognostico positivo per il risultato finale del trattamento.^{23,24}

In particolare, per quanto riguarda le Funzioni corporee, area per la quale si ritiene maggiormente affidabile il giudizio del sanitario, è possibile ipotizzare che le informazioni sul livello funzionale del paziente vengano condivise in modo efficace sia con la famiglia sia con la scuola, grazie anche a differenti momenti istituzionalizzati dedicati a tale attività come colloqui con i genitori, con enti formativo-educativi e incontri per la stesura di piani educativi individualizzati e personalizzati (PEI e PEP).

Per quanto riguarda la parte Attività e partecipazione si ritiene che la concordanza rilevata sia attribuibile al raggiungimento di un comune punto di vista funzionale e di autonomia del bambino che consente a sanitari, genitori e insegnanti di valutarlo in modo simile, seppur facendo riferimento a tre contesti così differenti come la struttura sanitaria, l'ambiente domestico e la scuola ove si svolgono la maggior parte delle attività del minore.

L'analisi dei dati relativi al dominio Strutture corporee ha evidenziato notevoli differenze di risultato tra i due metodi di analisi utilizzati: mentre il calcolo del Kappa di Fleiss ha rilevato un buon livello di concordanza, l'analisi median-te Kappa di Cohen non conferma questo dato relativamente alle tre coppie di esaminatori. Infatti nel 50% dei casi analizzati le coppie di esaminatori hanno assegnato punteggio pari a 0 a tutti gli item determinando un accordo atteso casuale pari a 1, valore che determina l'annullamento del denominatore nella formula di calcolo, rendendo impossibile l'equazione.

Buona parte degli insegnanti hanno manifestato perplessità circa la capacità di giudizio in merito al dominio Strutture corporee, più di competenza sanitaria. D'altra parte la concordanza rilevata nel Kappa di Fleiss sembra da correlare principalmente alle caratteristiche del campione oggetto della ricerca (soggetti con ritardo mentale), caratterizzato quindi da una ridotta presenza di evidenti danni organici o malformazioni con disabilità funzionale. In questa situazione, infatti, è difficile giustificare se la significativa correlazione evidenziata tra i questionari sia dovuta a una valutazione consapevole delle strutture corporee del soggetto in esame o piuttosto a una omissione di giudizio che ha portato gli insegnanti ad assegnare valore 0 a tutte le voci. È da rilevare come di fatto fra tutti i questionari compilati dagli insegnanti, solo in due codici di un soggetto sono stati riportati punteggi diversi da 0.

Anche per quanto riguarda la parte Fattori Ambientali emergono difformità tra i due metodi di analisi. Il confronto tra tutti gli esaminatori ha infatti consentito di rilevare una concordanza medio-alta mentre, differenziando l'analisi per coppie, si sono evidenziate percezioni diverse sulla disabilità tra genitori-insegnanti e sanitari-insegnanti, diversamente dalla buona concordanza nella coppia sanitari-genitori. Questo sem-

bra indice di una mancanza di scambio informativo efficace tra la scuola e la famiglia. Il ridotto campione a cui si fa riferimento per questo studio non consente di trarre conclusioni definitive circa la significatività dei livelli di concordanza rilevati, ma può rappresentare una ricerca preliminare per la costruzione di un *framework* comune tra operatori sanitari che operano in ambiti differenti piuttosto che tra operatori sanitari ed altre figure mediante l'utilizzo dello strumento ICF. Prospettive future di studio e di ricerca potrebbero dunque essere legate all'incremento del campione che comprenda soggetti con ambiti di patologia ed età differenti per approfondire in termini quantitativi e qualitativi i dati emersi.



Conclusione

Nella presa in carico di soggetti con disabilità dello sviluppo, uno dei problemi che ci troviamo ad affrontare è la diversa percezione delle difficoltà e dei bisogni del bambino da parte degli operatori, degli educatori, dei genitori. Questo aspetto pregiudica la possibilità di individuare un programma terapeutico condiviso e quindi efficace; la mancanza di *compliance* dell'utente è solitamente da attribuirsi ad aspetta-

tive non condivise o non conosciute, a percezioni diverse sui significati dei trattamenti e a una scarsa adesione ai principi della *Family-Centered Care* da parte dei Servizi o alla incompleta consapevolezza che la centralità della famiglia nel progetto riabilitativo sia lo strumento primario per un outcome positivo, così come numerosi studi hanno confermato. Pertanto costruire un linguaggio comune con il quale verificare le proprie e reciproche percezioni appare uno step importante nel migliorare la qualità di erogazione delle cure. Questo studio ha avuto lo scopo di verificare l'effettiva utilizzabilità dell'ICF come mezzo per creare un linguaggio comune tra le differenti figure che interagiscono a diverso titolo, ambito e relazione con il paziente⁷

A tal proposito, differenti sono le criticità emerse, in particolare per quanto concerne la compilazione del questionario in autonomia da parte di genitori e insegnanti che hanno rilevato difficoltà nell'interpretare alcune voci nonché nel comprendere a pieno la differenza tra capacità e *performance*. Questo ha probabilmente ridotto la precisione di giudizio delle figure non sanitarie coinvolte nello studio ma, di fatto, rappresenta il punto di forza della sperimentazione: la creazione di un linguaggio comune non può infatti prescindere dall'analisi delle differenze tra i singoli e la compilazione individuale dei questionari ha consentito a ognuno di farsi carico del proprio giudizio, chiaramente espresso di fronte agli altri, facilitando l'emergere delle incongruenze e, di conseguenza, l'apertura di un dialogo per consentire il raggiungimento di un punto di vista comune per analizzare le differenze tra i singoli.

Le difficoltà riscontrate dai genitori e dagli insegnanti potrebbero essere ulteriore motivo per ripensare a incontri di formazione-educazione-accompagnamento dei sanitari versus genitori-insegnanti.

Lo studio ha inoltre consentito l'implementazione di uno strumento approvato dall'OMS nel 2001 ma che, a tutt'oggi, non è ancora sufficientemente diffuso in Italia, nonostante i numerosi progetti attuati a livello nazionale e regionale e l'attività svolta ha inoltre condotto un intero Servizio territoriale a sperimentare un metodo di valutazione del soggetto non legato esclusivamente alla patologia ma principalmente incentrato sul funzionamento, così come introdotto dal modello biopsicosociale su cui l'ICF si fonda. In conclusione possiamo affermare che la ricerca di un mezzo di confronto e di un punto di incontro, in particolar modo con la famiglia, non possono essere tralasciati specialmente in un momento storico-economico come

quello che stiamo attraversando: la famiglia deve essere accompagnata alla conquista della centralità nell'ambito della cura e dell'assistenza; è necessario entrare sempre più in un'ottica di *Family-Centered Service* e fornire alle famiglie uno strumento paritario di confronto come l'ICF non può che aiutarne l'*empowerment*. Inoltre l'ICF, per la sua natura olistica, consente di avviare una discussione efficace anche sugli aspetti ambientali indirizzando maggiormente il personale sanitario alla raccolta di informazioni al riguardo consentendone poi la condivisione con l'ente educativo di riferimento e può essere utilizzato come traccia per la stesura dei Piani Educativi Individualizzati/Personalizzati per descrivere gli interventi che le istituzioni

scolastiche devono attuare nei confronti dei soggetti con bisogni educativi speciali ed elaborati in collaborazione tra sanitari, insegnanti e genitori mediante una visione condivisa della situazione del minore che ne favorisca l'integrazione, il raggiungimento di migliori risultati in termini di *performance* scolastica nonché il miglioramento del suo stato globale di salute.

Questo, a nostro parere, potrebbe essere uno dei campi di applicazione più efficaci per utilizzare l'ICF; esso consente infatti di sfruttare a pieno la concezione olistica mettendo in evidenza le differenze di percezione, consentendo un confronto paritario e avviando un percorso di crescente interazione tra i soggetti più coinvolti nella vita del bambino con disabilità.

Bibliografia

- Leonardi M. ICF: la Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e della Salute dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Proposte di lavoro e di discussione per l'Italia. *Giornale Italiano di Medicina Riabilitativa*, 2003;17(1).
- Organizzazione Mondiale della Sanità. ICF Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e della Salute. Erikson, Trento 2002.
- Organizzazione Mondiale della Sanità. ICF-CY Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e della Salute - versione per bambini e adolescenti. Erikson, Trento 2007.
- Petersen C, Simeonson RJ, Enskar K, Huus K. Comparing children's self-report instruments for health-related quality of life using the International Classification of Functioning, Disability and Health for Children and Youth (ICF-CY). *Health and Quality of Life Outcomes* 2013;11:75.
- Ajovalasit D, Cerniauskaite M, Aluas et al. Multidisciplinary Research Network on Health and Disability Training on the International Classification of Functioning, Disability and Health, Ethics, and Human Rights. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 2012;91(13):S168-S172.
- Buono S, Zagaria T. ICF - Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e della Salute. *Ciclo evolutivo e disabilità* 2003;6(1):121-41.
- Leonardi M, Ajovalasit D. Il progetto personalizzato per il bambino con disabilità alla luce della classificazione ICF e ICF-CY, 2008.
- Leonardi M. Salute, disabilità, ICF e politiche sociosanitarie. *Sociologia e Politiche Sociali*. 2005;8(3):73-95. Franco Angeli Editore, Milano.
- McCormack J, McLeod S, Harrison L, McHallister L. The impact of speech impairment in early childhood: investigation parents' and speech-language pathologists' perspectives using the ICF-CY. *Journal of Communication Disorders* 2010;43:378-96.
- Vargus-Adams JN, Martin LK. Domains of importance for parents, medical professionals and youth with cerebral palsy considering treatment outcomes. *Child Care Health Dev* 2011;37(2): 276-81.
- Thomas-Stonell N, Oddson B, Robertson B, Rosenbaum P. Predicted and observed outcomes in preschool children following speech and language treatment: Parent and clinician perspectives. *Journal of Communication Disorders* 2009;42:29-42.
- Washington KN, Thomas-Stonell N, McLeod S, Warr-Leeper G. Parents' Perspectives on the Professional-Child Relationship and Children's Functional Communication Following Speech-Language Intervention. *Canadian Journal of Speech-Language Pathology and Audiology* 2012;36(3).
- Gan SM, Tung LC, Yeh CY, Wang C. ICF-CY based assessment tool for children with autism. *Disability and Rehabilitation* 2013;35(8):678-85.
- Hwang AW, Liao HF, Granlund M et al. Linkage of ICF-CY codes with environmental factors in studies of developmental outcomes of infants and toddlers with or at risk for motor delays. *Disability and Rehabilitation* 2013 Apr 17. [Epub ahead of print]
- Riva S, Bullinger M, Amman E, Von Mackensen S. Content comparison of haemophilia specific patient-rated outcome measures with the ICF and ICF-CY. *Health and quality of life outcomes* 2010;8:139.
- Albanesi F, Invernizzi V, Meucci P, Leonardi M et al. Role of disability-case manager for chronic diseases: Using the ICF as a practical background ICF as a background. *Disability & Rehabilitation* 31(suppl. 1):S50-S54.
- Fairbairn K, May K, Yang Y et al. Mapping Patient-Specific Functional Scale (PSFS) items to the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *Phys Ther* 2012;92(2):310-7.
- Kurtaiş Y, Öztuna D, Küçükdeveci AA et al. Reliability, construct validity and measurement potential of the ICF comprehensive core set for osteoarthritis. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2011;12:255.
- Bautz-Holter E, Sveen U, Cieza A et al. Does the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) core set for low back pain cover the patients' problems? A cross-sectional content-validity study with a Norwegian population. *European J Phys Rehabil Med* 2008;44(4):387-97.
- Bjorck-Akesson E, Hollenweger J, Leonardi M et al. TenNapel con traduzione ad opera del team ICF-CY dell'IRCCS "E. Medea" - La Nostra Famiglia di Conegliano (TV) allo scopo di fornire uno strumento di ricerca e facilitare l'utilizzo dell'ICF-CY.
- Quatto P. Indici e test di concordanza con un'applicazione alla valutazione della didattica universitaria. *Statistica & Applicazioni* 2005 Vol. 3, n. speciale 1.
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
- Ideishi RI, O'Neil ME, Chiarello LA, Nixon-Cave K. Perspectives of therapist's role in care coordination between medical and early intervention services. *Phys Occup Ther Pediatr* 2010;30(1):28-42.
- O'Neil ME, Palisano RJ, Westcott SL. Relationship of therapists' attitudes, children's motor ability, and parenting stress to mothers' perceptions of therapists' behaviors during early intervention. *Phys Ther* 2001;81(8):1412-24.

La gastroduodenite erosiva in pediatria

Rinaldi FO,¹ Tartaglione A, Merola G,² Liguori R

UOC di Pediatria PO Marcianise, ASL Caserta

¹ Facoltà di Medicina e Chirurgia, Seconda Università di Napoli

² Facoltà di Medicina e Chirurgia, Federico II di Napoli

Caso clinico

D.C. ha 11 anni e 2 mesi, viene alla nostra attenzione, presso l'UOC di Pediatria del PO di Marcianise (ASL Caserta), per la comparsa, da circa tre settimane, di vomito incoercibile (3-4 episodi al giorno) con riferito calo ponderale di circa 2,000 kg nell'ultimo mese. Dall'anamnesi remota e prossima non si evidenziano note significative per quanto riguarda uso di FANS o steroidi, ingestione di sostanze caustiche, esposizione a radiazioni ionizzanti, occorrenza di eventi stressanti (ustioni, traumi, etc.); riferiti, invece, alcuni modesti episodi ansiogeni. L'esame obiettivo all'ingresso mostra buone condizioni generali, apiressia, colorito pallido, addome trattabile, dolenza alla palpazione profonda dell'epigastrio. Gli esami ematochimici d'urgenza mostrano iposodiemia e ipocloremia, ipoglicemia, modica iperamilasemia. L'esame delle urine evidenzia la presenza di leucocituria (50/μl) e chetonuria (10 mg/dL). Nella norma i valori emocromocitometrici, gli indici di flogosi e gli altri parametri esplorati. Negativa la sierologia per malattia celiaca. La paziente viene ricoverata e sottoposta a terapia reidratante – Sol. glucosata al 5% (500 ml), Sol. NaCl 11,7% (8ml), K-flebo (10ml) nelle prime 4 ore – seguita da terapia infusiva di mantenimento nelle successive 24 ore. Agli esami di controllo dopo le prime 24 ore si osserva la completa normalizzazione dei valori ematochimici. Viene praticato esame ecografico dell'addome completo che esclude lesioni focali con carattere di acuzie a carico dei parenchimi ipocondriali e retroperitoneali o falde fluide libere endoperitoneali. Si effettuano consulenze chirurgica e gastroenterologica. La prima esclude la presenza di segni riferibili a urgenze, come anche la seconda non dà indicazioni all'esecuzione di approfondimenti strumentali (esofagogastrosopia). Nel corso del ricovero si osserva però un'ulteriore perdita ponderale (circa 1 kg in 4 giorni) e una mancata ripresa delle condizioni generali nonché del senso cenestesico. Una terapia effettuata comunque *ex adjuvantibus* con esomeprazolo (10 mg x 2 volte al dì) ha solo parzialmente attutito i sintomi epigastralgici. Pertanto si è deciso egualmente di sottoporre la piccola all'esame endoscopico. Il reperto dell'EGDS ha mostrato: esofago normale per forma ed espansibilità delle pareti; mucosa lievemente iperemica nel tratto medio e distale. Cardias normotonico. Stomaco normale per forma e distensibilità delle pareti. Su tutta la superficie gastrica, invece, si è apprezzata una diffusa punteggiatura emorragica e nell'area del fondo si sono evidenziate diverse zone di erosione superficiale con caratteri di estrema friabilità e facile sanguinamento della mucosa. Il piloro risulta pervio; il duodeno si presenta con una mucosa edematosa ed iperemica (Figura 1).

Il reperto istopatologico ha evidenziato frammenti di mucosa gastrica con edema e congestione della lamina propria; duodenite cronica erosiva. Non si è rilevata la presenza di *Helicobacter pylori*. In conseguenza di tale risultato è stata iniziata terapia antiacida a dosaggio pieno con lansoprazolo 30 mg (una compressa al mattino a digiuno per dieci settimane, da ridurre poi a 15 mg per quattro settimane) e regime dietetico privo di bibite gassate, limitando l'assunzione di succhi di frutta, menta, the, spezie, cioccolato, aceto, limone, ketchup, pomodoro fresco e frittiture. Si è assistito, in tal modo, a una graduale attenuazione della sintomatologia sino a completa remissione nell'arco di 1-2 settimane. Con tale orientamento dieto-terapeutico la paziente è stata dimessa e seguita successivamente in regime ambulatoriale. A distanza di 4 settimane si è osservata una completa *restitutio ad integrum* dell'obiettività clinica. Non si è ritenuto di dover procedere ad ulteriori indagini invasive di controllo.

Parole chiave

sanguinamento gastroduodenale, ulcere digestive, vomito incoercibile, esofagogastrosopia

Key words

gastroduodenal bleeding, digestive ulcers, vomiting, esophagogastroscopy

Figura 1. Reperto endoscopico della mucosa fundica.



Discussione

Il quadro clinico, il reperto endoscopico e quello istologico hanno depresso, nella nostra osservazione, per una gastroduodenite erosiva. Si tratta certamente di una condizione di raro riscontro in età pediatrica se non in casi selezionati relativi a pregresse patologie o in coincidenza di eventi traumatici (Tabella 1). Nel nostro caso l'unico sintomo indicativo è stato il vomito incoercibile con associato calo ponderale; relativamente secondaria la sintomatologia epigastrica, perché esclusivamente evocabile dalla palpazione profonda.

Il vomito di per sé rappresenta una risposta non specifica a una varietà di stimoli endogeni e/o esogeni. Viene definito come l'emissione forzata del contenuto gastrico attraverso la cavità orale per contrazione attiva dei muscoli

addominali e del diaframma, preceduto o accompagnato da sintomi neurovegetativi (salivazione, pallore, nausea, modificazione della frequenza cardiaca, etc.).¹ La gestione del bambino con nausea e/o vomito è orientata in prima istanza al controllo della fase acuta con correzione di ogni conseguenza o complicanza (deplezione di liquidi, squilibri idroelettrolitici, acidosi metaboliche), in seconda istanza all'identificazione delle cause scatenanti, in terzo luogo all'avvio di un adeguato programma diagnostico-terapeutico.²

Il vomito può essere classificato in base alla quantità, al contenuto e al rapporto con i pasti (Tabella 2).

Anche il calo ponderale riveste importanza quando certificato e indipendente dall'introito calorico. In D.C. il bilancio calorico, nonché i parametri ematochimici, non orientavano certamente verso un falso problema clinico (la perdita di peso era documentata). Anche le caratteristiche del vomito non erano dirimenti (indipendenza dai pasti, dagli orari etc.) per patologie secondarie associate. La nostra insistenza all'esecuzione dell'EGDS, nonostante i differenti pareri specialistici, ha avuto un impatto fondamentale per il risultato diagnostico, per l'identificazione della patologia determinante, nonché per la guarigione del paziente.

In Letteratura viene supportata l'evidenza che la malattia ulcerosa peptica sia relativamente poco comune in età pediatrica.³ I risultati del nostro caso clinico confermano che non ci sono sintomi specifici che possono caratterizzare un paziente con ulcera. L'*H. pylori* è ben conosciuto come causa di gastrite cronica antrale e gioca un importante ruolo nella patogenesi della malattia ulcerosa peptica, certamente la causa più frequente in pediatria di sanguinamento dalle alte vie digestive (Tabella 3).⁴ Sia l'infezione da *H. pylori* sia l'uso di FANS, indipendentemente e significativamente, incrementano il rischio di ulcera peptica e sanguinamento gastrointestinale. C'è sinergismo per lo sviluppo di ulcera peptica nei pazienti che contemporaneamente presentano sia l'infezione da *H. pylori* sia l'assunzione di FANS.

Tabella 1. Classificazione delle gastriti o gastropatie erosive e/o emorragiche.

Gastropatia da stress
Gastropatia neonatale
Gastropatia traumatica
Aspirina e altri FANS
Altri farmaci
Gastropatia da ipertensione portale
Gastropatia uremica
Gastrite cronica varioliforme (<i>H. pylori</i>)
Gastropatia biliare
Gastropatia da caustici
Gastropatia da radiazioni
Gastropatia in S. di Schönlein-Henoch
Gastropatia o gastrite da sforzo

Tabella 2. Classificazione del vomito in base a quantità, contenuto e rapporto con i pasti.

Quantità	Contenuto	Rapporto con i pasti
Modesta: vomito cerebrale	Alimentare: errori alimentari, cause parenterali	A digiuno: vomito cerebrale, gastriti croniche, sindromi ipersecretive
Abbondante: stenosi pilorica, gastroduodenite, cause metaboliche	Acquoso: vomito cerebrale, sindrome ipertensiva	Post prandiale: gastrite acuta, stenosi pilorica, colelitiasi
	Indifferente: intossicazioni (esogene ed endogene), farmaci, fattori psichici, cinetosi e tosse emetizzante	Indifferente: intossicazioni (esogene ed endogene), farmaci, fattori psichici, cinetosi e tosse emetizzante
	Biliare: discinesie colecisti-duodenali, perforazioni e ulcerazioni apparato digerente, ostruzioni intestinali post-ampolla di Vater	
	Ematico: sangue spurio (ingestione di sangue dalla bocca, dal faringe o da ragadi del seno materno); rosso vivo (sanguinamento in atto da esofago-stomaco o duodeno); color caffè (sanguinamento pregresso dal tratto esofageo o gastroduodenale)	

Tabella 3. Cause di sanguinamento dalle alte vie digestive in pediatria.

Cause	%
Ulcera peptica	36.7
Varici esofagee	13.3
Normalità endoscopica	6.7
Erosioni	6.7
Esofagiti	4.1
Neoplasie	2.6
Sindrome di Mallory-Weiss	2.5
Altro	2.5

La malattia ulcerosa peptica è rara nei pazienti *H. pylori* negativi e che non assumono FANS;⁵ queste ulcere in genere si verificano a causa di un trauma cranico o per patologie sistemiche come la sepsi. Secondariamente tali ulcere gastroduodenali possono anche verificarsi in condizioni patologiche specifiche come la sindrome di Zollinger-Ellison o il morbo di Crohn.⁶

Le esofagiti determinate dal reflusso possono manifestarsi con sanguinamenti acuti o cronici della mucosa secondari alla disepitelizzazione; il progredire dell'insulto infiammatorio può determinare la formazione di restringimenti del lume dell'esofago distale sino alla formazione di vere e proprie stenosi. I soggetti che hanno assunto farmaci non steroidei nei giorni antecedenti l'episodio di ematemesi, secondo i dati della Letteratura, non sono abbastanza numerosi per consentire un'analisi stasticamente rilevante. Non è pertanto

possibile definire una correlazione tra farmaci assunti e sanguinamenti dell'apparato gastrointestinale in termini di incidenza. Viene rimarcata, invece, una chiarissima correlazione tra assunzione di FANS e lesioni francamente emorragiche a carico dell'esofago o dello stomaco. L'EGDS, oltre a rappresentare l'esame diagnostico d'elezione, ha dimostrato di essere anche un esame assolutamente esaustivo e dirimente per la diagnosi e la prognosi dei pazienti. Nella maggior parte dei casi riportati non sono stati infatti necessari ulteriori approfondimenti diagnostici e l'EGDS è risultata essere l'unico approfondimento necessario, un vero e proprio "gold standard".

Il nostro caso clinico conferma, primariamente, l'importanza dell'attenta valutazione anamnestica del paziente pediatrico; il dato riferito sulle caratteristiche del vomito e sul calo ponderale sono stati dirimenti nella prosecuzione dell'iter diagnostico.

Altrettanto è risultata confermata l'importanza dell'esame strumentale, l'EGDS, per arrivare a una corretta definizione diagnostica della condizione patologica.

Ci sentiamo, quindi, anche in accordo con altri Autori, di suggerire un uso più frequente di tale metodica, pur nell'evidente sensibilità a cui attenersi nel nostro profilo di pazienti, in quanto il misconoscere una sì grave condizione porterebbe a danni probabilmente assai difficilmente recuperabili.

Nel nostro caso, come riportato anche da molti altri Autori, è risultata ignota la noxa patogena determinante e in ciò si conferma la necessità di approfondire gli studi e le ricerche nel campo pediatrico-gastroenterologico volti all'identificazione di ulteriori possibili meccanismi fisiopatologici che sottendono tale complessa condizione morbosa.

Bibliografia

1. Lamireau T, Villéga F, Dobremez E. Vomiting in infants and children. *Rev Prat* 2011;61(10):1427-33.
2. Singhi SC, Shah R, Bansal A, Jayashree M. Management of a child with vomiting. *Indian J Pediatr* 2013;80(4):318-25.
3. Kalach N, Bontems P, Koletzko S et al. Frequency and risk factors of gastric and duodenal ulcers or erosions in children: a prospective 1-month European multicenter study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:1174-81.
4. Roma E, Kafritsa Y, Panayiotou J et al. Is peptic ulcer a common cause of upper gastrointestinal symptoms? *Eur J Pediatr* 2001;160:497-500.
5. Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*. 2002;359(9300):14-22.
6. Blecker U, Gold BD. Gastritis and peptic ulcer disease in childhood. *Eur J Pediatr* 1999;158:541-6.

Uso della diagnostica molecolare o “Component-Resolved Diagnosis” in allergologia pediatrica

Comberiat P, Benuzzi T, Antoniazzi E, Zanoni L, Boner AL, Peroni DG.

Dipartimento di Scienze della Vita e della Riproduzione, Sezione di Pediatria, Università di Verona, Policlinico G.B. Rossi

Parole chiave

allergia; allergia alimentare; diagnostica molecolare; immunoterapia specifica.

Key words

allergy; food allergy; Component-Resolved Diagnosis; specific immunotherapy

Riassunto

La diagnostica molecolare in allergologia o *Component-Resolved Diagnosis* (CRD) è una metodica di II livello che consente di caratterizzare il profilo specifico di sensibilizzazione allergica dei pazienti con poli-sensibilizzazioni cutanee ad allergeni inalanti e/o ad alimenti. Mediante la CRD è possibile distinguere una “co-sensibilizzazione” (sensibilizzazione a componenti specifiche e uniche di diverse sorgenti allergeniche) da un “co-riconoscimento” (sensibilizzazione a una componente comune alle diverse sorgenti che causa reazioni crociate delle IgE specifiche). Ciò consente al pediatra allergologo di comprendere la presenza di vera sensibilizzazione a più allergeni o, viceversa, distinguere la natura cross-reattiva dei sintomi indotti da sorgenti allergeniche differenti; di scegliere in maniera mirata un’eventuale immunoterapia allergene-specifica; e di predire la gravità di un’eventuale reazione allergica ad alimenti, potendo così fornire le giuste indicazioni dietetiche e terapeutiche per ciascun paziente. Questo articolo riporta una serie di casi clinici esemplificativi allo scopo di facilitare l’utilizzo della CRD nella pratica allergologica pediatrica.

Abstract

Component-Resolved Diagnosis (CRD) is a II level method which allows to recognize the specific allergic sensitization pattern of patients with multiple skin sensitization caused by food or by aerial allergens. CRD permits to distinguish a “co-sensitization” (sensitization to specific and unique components of several allergens) from a “co-recognition” (sensitization to a communal component of different allergens which causes cross-reactions of specific-IgE antibodies). Using CRD pediatric allergists will be able to choose the best allergen-specific immunotherapy and to predict the import of a contingent food allergic reaction, suggesting to the patient a correct therapy and diet. This paper collects an illustrative case series with the purpose to explain CRD use in pediatric allergy.

Introduzione

L’utilizzo di allergeni molecolari nelle metodiche di laboratorio ha potenzialmente modificato il percorso diagnostico e terapeutico delle malattie allergiche nei bambini.¹ Il razionale teorico del loro utilizzo consiste nel fatto che le “sorgenti” allergeniche note, quale ad es. il polline di graminacee, così come gli estratti utilizzati nella diagnostica allergologica standard (sia *in vivo* sia *in vitro*), costituiscono in realtà un insieme di numerose molecole, delle quali soltanto un numero ristretto possiede effettive proprietà allergeniche. Tali molecole, definite “componenti” o “allergeni molecolari”, sono singole proteine o glicoproteine che legano le IgE specifiche (s-IgE), e rappresentano le vere responsabili delle reazioni allergiche.² Attualmente con i test diagnostici tradizionali (prick test cutanei, SPT, e il test di radioallergoassorbimento, RAST) è possibile quindi identificare la presenza di reattività verso una certa “sorgente”, ma non verso le sue “componenti” allergeniche. Ciascuna sorgente può però contenere diverse molecole allergeniche con caratteristiche strutturali differenti tra loro, e la sensibilizzazione a una molecola piuttosto che a un’altra può far variare la gravità del quadro clinico anche in pazienti sensibilizzati alla stessa sorgente allergenica.² La diagnostica molecolare o CRD (acronimo inglese di *Component-Resolved Diagnosis*) consente invece di misurare i livelli sierici di s-IgE per le diverse molecole allergeniche presenti in una sorgente, e quindi di caratterizzare il profilo specifico di sensibilizzazione allergica di ciascun paziente. Nella pratica clinica, la CRD risulta particolarmente utile nei soggetti con poli-sensibilizzazioni ad allergeni inalanti e/o ad alimenti per distinguere la presenza di una co-sensibilizzazione (sensibilizzazione a molecole “specifiche” di diverse sorgenti allergeniche), da una situazione di co-riconoscimento (sensibilizzazione ad una molecola comune alle diverse sorgenti, che causa “cross-reazioni” delle s-IgE).^{3,4} Tale informazione consentirà al pediatra allergologo di:

- comprendere quando i sintomi sono dovuti a una cross-reattività tra sorgenti allergeniche differenti;
- scegliere in maniera mirata un’eventuale immunoterapia allergene-specifica (ITS) nei poli-sensibilizzati a inalanti;

- predire la gravità di un'eventuale reazione allergica nei (poli-)sensibilizzati ad alimenti sulla base delle "caratteristiche" delle molecole a cui si è sensibili, potendo così fornire le giuste indicazioni dietetiche e terapeutiche al piccolo paziente.⁵⁻⁹

Allergeni molecolari specifici e cross-reattivi

Gli allergeni molecolari vengono identificati con una sigla (es. r Bet v 1), dove la prima lettera indica se l'allergene è naturale (n), ricombinante (r) o sintetico (s); le successive 3 lettere indicano il "genere" a cui appartiene la sorgente allergenica (es. Betula); una quinta lettera indica la "specie" (es. verrucosa); infine, un numero progressivo indica l'ordine di identificazione dell'allergene. Esistono diverse banche dati on-line, liberamente consultabili, che contengono tutte le informazioni sugli allergeni e le rispettive famiglie: il database di nomenclatura ufficiale degli allergeni *WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-committee* (<http://www.allergen.org>); il database che fornisce la classificazione dei singoli allergeni *Allergome* (<http://www.allergome.org>); il database che raggruppa gli allergeni in famiglie proteiche di appartenenza *Allfarm* (<http://www.meduniwien.ac.at/allergens/allfam/>).² Gli allergeni molecolari possono essere distinti in specifici e cross-reattivi.⁵

- gli allergeni specifici (o genuini) di una sorgente si ritrovano verosimilmente solo in quest'ultima, e pertanto vengono considerati "marker di sensibilizzazione vera" (o primaria) per la rispettiva sorgente;²
- gli allergeni cross-reattivi presentano invece similitudini strutturali con allergeni di numerose altre sorgenti, a volte completamente diverse (es. pollini e alimenti), e possono quindi dar luogo a "cross-reazioni" delle s-IgE. Questi allergeni vengono anche indicati come "pan-allergeni", a sottolineare la loro ampia distribuzione in numerose fonti anche non strettamente correlate.

Ciascuna sorgente allergenica può contenere uno o più allergeni specifici e cross-reattivi (Tabelle 1 e 2). Dal punto di vista clinico, la sensibilizzazione ad allergeni cross-reattivi può causare la positività degli SPT alle diverse sostanze contenenti tali allergeni, e aumenta la probabilità di sviluppare reazioni cliniche in seguito al contatto (per inalazione o ingestione) con le varie sorgenti. La comparsa e la gravità delle reazioni cliniche dipenderà dalle "caratteristiche" dell'allergene cross-reattivo (es. se labile alla digestione e al calore) e dalla quantità con la quale si viene in contatto (Tabella 3). I principali allergeni cross-reattivi si ritrovano in 9 famiglie di proteine, ciascuna dotata di caratteristiche particolari: le profiline, le polcalcine, le *Pathogenesis Related-10 proteins* (PR-10), le *non-specific Lipid Transfer Protein* (LTP), le proteine di deposito (*seed-storage proteins*), le sieralbumine, le parvalbumine, le lipocalcine e le tropomiosine.¹⁰

Tabella 1. Allergeni molecolari specifici e cross-reattivi per allergeni inalanti.

Sorgente allergenica	Allergeni specifici	Allergeni cross-reattivi			
		Polcalcine	Profiline	PR-10	LTP Tropomiosine
POLLINE DI ALBERI					
Betulla	Bet v 1	Bet v 4*	Bet v 2**	Bet v 1***	
Nocciolo	Cor a 1.0101			Cor a 1.0101	
Ontano	Aln g 1			Aln g 1	
Olivo	Ole e 1	Ole e 3	Ole e 2	Ole e 7	
	Ole e 9	Ole e 8			
Cipresso	Cup a 1				
Cedro giapponese	Cry j 1				
Platano	Pla a 1			Plat a 3	
	Pla a 2				
POLLINI DI ERBACEE					
Ambrosia	Amb a 1	Amb a 9	Amb a 8		
Artemisia	Art v 1, Art v 3	Art v 5	Art v 4	Art v 3	
Parietaria	Par j 2		Par j 3	Par j 2	
POLLINI DI GRAMINACEE					
Erba codolina (<i>Phleum pratense</i>)	Phl p 1	Phl p 7*	Phl p 12**		
	Phl p 5b				
	Phl p 2				
	Phl p 4				
	Phl p 6				
Erba canina (<i>Cynodon dactylon</i>)	Cyn d 1	Cyn d 7	Cyn d 12		
Salsola	Sal k 1				
ACARI DELLA POLVERE					
Derm.	Der p 1			Der p 10	
<i>pteronissinus</i>	Der p 2				
<i>farinae</i>	Der f 1				
EPITELI DI ANIMALI					
Gatto	Fel d 1				
Cane	Can f 1				
Cavallo	Ecu c 1				
MUFFE					
Alternaria	Alt a 1				
Aspergillus	Asp f 1				
Cladosporium	Cla h 8				

PR-10: Pathogenesis Related-10 proteins; LTP: non-specific Lipid Transfer Protein; *Bet v 4 e Phl p 7: marker di sensibilizzazione alle polcalcine, contenute in tutti i pollini riportati; **Bet v 2 e Phl p 12: marker di sensibilizzazione alle profiline, contenute in tutti i pollini riportati e in diversi alimenti (vedi Tabella 2); ***Bet v 1: marker di sensibilizzazione primaria per betulla e marker di cross-reattività per le PR-10 (o Bet v 1-omologhe).

METODICHE DIAGNOSTICHE: ImmunoCAP® vs ISAC®

Esistono due metodiche principali per la CRD: l'ImmunoCAP® (Immunofluorescenza enzimatica) e il test multiplo in microarray o ISAC® (acronimo inglese di *Immune Solid-phase Allergen Chip*).^{4,5} L'ImmunoCAP® consente il dosaggio quantitativo delle s-IgE per singoli allergeni molecolari. Sono necessari 40 µl di siero o plasma per ciascun allergene da testare e possono essere testati solo 90 allergeni molecolari. Per l'ImmunoCAP® sono considerati significativi i valori delle s-IgE > 0,35 KUA/l.

Tabella 2. Allergeni molecolari specifici e cross-reattivi per alimenti e lattice.

Sorgenti allergeniche	Allergeni alimentari	Allergeni cross-reattivi			
		Profilline	PR-10	LTP	Tropomiosine
FRUTTI					
Mela		Mal d 4	Mal d 1	Mal d 3	
Pera		Pyr c 4	Pyr c 1	Pyr c 3	
Pesca		Pru p 4	Pru p 1	Pru p 3	
Albicocca		Pru ar 4	Pru ar 1	Pru ar 3	
Ciliegia		Pru av 4	Pru av 1	Pru av 3	
Prugna		Pru d 4	Pru d 1	Pru d 3	
Fragola		Fra a 4	Fra a 1	Fra a 3	
Kiwi	Act d 1	Act d 9	Act d 8	Act d 10	
Ananas		Ana c 1			
Anguria		Cit la profilin			
Melone	Cuc m 1	Cuc m 2			
Banana		Mus p 4			
VERDURA					
Sedano		Api g 4	Api g 1		
Asparago		Aspa o profilin		Aspa o 1	
Carota		Dau c 4		Dau c LTP	
Prezzemolo		Pet c 2		Pet c LTP	
Patata		Sola t profilin			
Finocchio		Foe v 2			
Pisello		Pis s profilin			
Spinacio		Spi o profilin			
Pomodoro		Lyc e 1		Lyc e 3	
GRUPPO SEMI-NOCI					
Arachide	Ara h 1*	Ara h 5	Ara h 8	Ara h 9	
	Ara h 2*				
	Ara h 3*				
Mandorla	Pru du 6*	Pru du 4		Pru du 3	
Nocciola	Cor a 9*	Cor a 2	Cor a 1.0401	Cor a 8	
Noce	Jug r 1*			Jug r 3	
	Jug r 2*				
Noce brasiliana	Ber e 1*				
Semi di sesamo	Ses i 1*				
Soia	Gly m 5*	Gly m 3	Gly m 4		
	Gly m 6*				
Grano		Tri a 12		Tri a 14	
Orzo		Hor v 12		Hor v LTP	
Mais				Zea m 14	
Riso		Ory s 12		Ory s LTP	
UOVO					
Albume	Gal d 1 (ovomucoide)				
	Gal d 2 (ovoalbumina)				
	Gal d 3 (conalbumina)				
	Gal d 4 (lisozima)				
CROSTACEI					
Gamberi	Pen m 2			Pen a 1	
	Pen m 4			Pen m 1	
LATTICE					
	Hev b 1/Hev b 5	Hev b 8		Hev b 12	

PR-10: Pathogenesis Related-10 proteins; LTP: non-specific Lipid Transfer Protein; * Proteine di deposito (o seed-storage proteins).

L'ISAC® consente invece la misurazione simultanea delle s-IgE verso 112 allergeni molecolari (provenienti da 51 fonti allergeniche), utilizzando soltanto 30 µl di siero o plasma. Si tratta di un esame semi-quantitativo e i risultati vengono refertati in Unità ISAC Standardizzate o ISU-E. Per l'ISAC® sono considerati significativi i valori delle s-IgE > 1 ISU-E.

Uso della CRD nei bambini poli-sensibilizzati ad aeroallergeni

Nei bambini con poli-sensibilizzazioni ad allergeni inalanti in cui ci siano le indicazioni cliniche ad intraprendere un'ITS, la CRD consente di individuare le fonti allergeniche verso cui il paziente ha una sensibilizzazione "vera" (o primaria), permettendo così di scegliere un'ITS mirata.^{8,11} A tal scopo bisogna ricercare le s-IgE per gli allergeni molecolari specifici di ciascuna sorgente a cui il paziente è sensibilizzato a livello cutaneo (Tabella 1): la loro presenza indica una sensibilizzazione vera e pone indicazione a un'ITS mirata per la rispettiva sorgente, mentre l'assenza la controindica. Nei bambini poli-sensibilizzati a diverse sorgenti polliniche, bisognerà inoltre ricercare le s-IgE per gli allergeni cross-reattivi dei pollini, che appartengono principalmente alla famiglia delle profilline e delle polcalcine.¹²⁻¹⁴ Bet v 2 o Phl p 12, per le profilline, e Phl p 7 o Bet v 4, per le polcalcine, sono gli allergeni più cross-reattivi e pertanto possono essere richiesti come "marker di cross-reattività tra pollini" (Tabella 1).² In questi ultimi pazienti, il riscontro di una sensibilizzazione vera a una certa sorgente pollinica associata alla presenza di s-IgE per allergeni cross-reattivi dei pollini, indentifica una "falsa poli-sensibilizzazione" e permette di indirizzare con maggiore specificità l'ITS verso la sorgente a cui il paziente è realmente sensibilizzato.

Caso clinico 1

Michele 12 anni, soffre da 3 anni di rinocongiuntivite allergica persistente-lieve nei mesi di marzo-maggio. Nell'ultimo anno, nello stesso periodo, sono comparsi episodi di difficoltà respiratoria durante l'attività sportiva. La terapia steroidea nasale e gli antistaminici non controllano efficacemente la sintomatologia. Gli SPT sono positivi per betulla, olivo, parietaria e graminacee. Si decide di iniziare un'ITS, ma quale/i allergene/i scegliere per l'ITS? Si esegue la CRD ricercando gli allergeni specifici per i pollini sopra citati e i marker di cross-reattività tra pollini (Tabella 1). La CRD documenta la presenza di s-IgE per Phl p 1, Phl p 5, Phl p 7, ma non per Bet v 1, Ole e 1 e Par j 2. Da questi risultati si evince che Michele è primariamente sensibilizzato al polline delle graminacee, per la presenza di s-IgE per Phl p1 e Phl p 5, le molecole specifiche delle graminacee (Tabella 1). Al contrario le s-IgE per le molecole specifiche di betulla, olivo e parietaria risultano assenti, escludendo una sensibilizzazione primaria a questi pollini. La positività degli

SPT e i possibili sintomi respiratori indotti da queste ultime sorgenti polliniche è spiegata dalla presenza di s-IgE per Phl p 7, una molecola cross-reattiva della famiglia delle polcalcine che si ritrova con elevata similitudine strutturale nel polline di molte specie vegetali e che può pertanto causare reazioni crociate delle s-IgE tra diversi pollini.¹⁴ Nel caso di Michele sarà dunque indicato prescrivere un'ITS solo per le graminacee, mentre non sarà opportuno prescriverla per betulla, olivo e parietaria.

Uso della CRD nei bambini poli-sensibilizzati a pollini e alimenti

Nei bambini con poli-sensibilizzazioni cutanee e reattività clinica sia ad allergeni inalanti sia ad alimenti, la CRD può essere utile per individuare quei casi particolari di "allergie alimentari dovute ad allergie primarie ai pollini" (o *pollen-related food allergies*).^{15,16} Si tratta di situazioni in cui, a una sensibilizzazione primaria verso una certa sorgente pollinica, si associa la sensibilizzazione a molecole cross-reattive presenti sia in quel tipo di polline sia in alcuni alimenti. Clinicamente ciò si traduce nella possibile comparsa di reazioni allergiche ogni qualvolta il paziente viene in contatto con gli alimenti contenenti tali allergeni cross-reattivi. La gravità delle reazioni cliniche dipenderà dalle "caratteristiche" degli allergeni cross-reattivi pollini-alimenti implicati, che appartengono principalmente alla famiglia delle profilline, delle PR-10 e delle LTP (Tabella 3) e che andranno sempre ricercati: Bet v 2 o Phl p 12, come marker di sensibilizzazione alle profilline; Bet v 1, che è sia allergene specifico della betulla sia marker di sensibilizzazione alle PR-10; infine le LTP dei pollini e degli alimenti in causa (Tabelle 1 e 2). L'uso della CRD in questi casi, oltre a chiarire la natura cross-reattiva dei sintomi, consente anche di predire con maggiore attendibilità la gravità di un'eventuale reazione allergica alimentare, potendo quindi fornire le giuste indicazioni dietetiche e terapeutiche al paziente.

Caso clinico 2

Matteo, 10 anni, soffre da circa 3 anni di rinocongiuntivite primaverile. Nell'ultimo anno riferisce diversi episodi di edema con prurito alle labbra e alla lingua e di disfonia dopo l'assunzione di pesca, mela, albicocca, pere, ciliegie, melone, anguria e kiwi. I sintomi compaiono entro 5 minuti dall'assunzione e scompaiono dopo 15 minuti. Nega reazioni sistemiche. Gli SPT risultano positivi per graminacee, betulla, cipresso e olivo, ma negativi per la frutta sopra citata. Gli SPT con la frutta fresca mostrano positività per pesca e mela. Si esegue la CRD, ricercando le s-IgE per gli allergeni specifici dei pollini sopra citati e per i marker di cross-reattività pollini-alimenti. La CRD documenta la presenza di s-IgE per Phl p 1 e Phl p 5 (gli allergeni specifici delle graminacee), e per Phl p 12 (marker di sensibilizzazione alle profilline), mentre risultano negative le s-IgE per Bet v 1, Cup a 1, Ole e 1,

e per le LTP dei frutti in causa (Tabelle 1 e 2). Da questi risultati si evince che Matteo ha un'allergia primaria alle graminacee, mentre le reazioni cliniche indotte dai diversi frutti, così come la positività degli SPT ai diversi tipi di polline e alla frutta fresca, sono dovute nel suo caso alla sensibilizzazione alle profilline, proteine cross-reattive riscontrabili con elevata omologia strutturale in un gran numero di specie vegetali e animali (Tabelle 1 e 2).¹² La cross-reattività polline-alimenti attribuibile alle profilline si manifesta in genere come "sindrome orale allergica" (ovvero prurito alle labbra, alla lingua, al palato, alle orecchie e alla gola, associato o meno a lieve angioedema delle stesse sedi) indotta da cibi crudi,¹⁷ essendo le profilline proteine sensibili alla cottura e alla digestione gastrica (Tabella 3).

Caso clinico 3

Antonio 12 anni, da 5 anni soffre di asma allergico al polline della betulla. Nell'ultimo anno riferisce episodi di edema con prurito alle labbra e alla lingua dopo aver mangiato la mela, la pera, la pesca, e cibi contenenti soia. I sintomi compaiono entro 5 minuti dall'assunzione e scompaiono dopo 15 minuti. Nega reazioni sistemiche. Gli SPT risultano positivi per betulla, ma negativi per la frutta sopra citata e per la soia. Gli SPT con alimenti freschi risultano positivi per mela, pera, pesca e soia. Si esegue la CRD, ricercando le s-IgE per gli allergeni specifici della betulla, per le proteine di deposito specifiche della soia (vedi oltre) e per i marker di cross-reattività pollini-alimenti. La CRD documenta la presenza di s-IgE per Bet v 1 e per Gly m 4 (allergene cross-reattivo della soia appartenente alle PR-10) (Tabelle 1 e 2), mentre risultano negative le s-IgE per Gly m 5 e Gly m 6 (proteine di deposito specifiche della soia) (Tabella 2), per Bet v 2 (marker di sensibilizzazione alle profilline) (Tabella 1), e per le LTP dei frutti sopra citati (Tabella 2). Da questi risultati si evince che Antonio ha un'allergia alimentare dovuta a un'allergia primaria al polline della betulla (o *pollen-related food allergy*),^{15,16} in considerazione della sua sensibilizzazione a Bet v 1 che è al tempo stesso marker di sensibilizzazione primaria per betulla e marker di cross-reattività per le proteine PR-10 (o Bet v 1-omologhe). Le PR-10 si ritrovano nel polline degli alberi dell'ordine *Fagales* (ovvero betulla, nocciolo, ontano, carpino, quercia, castagno e faggio), ma anche in molti tipi di frutta e verdura (Tabella 3). La cross-reattività polline-alimenti attribuibile alle PR-10 si manifesta in genere come "sindrome orale allergica" indotta da alimenti crudi,¹⁷ essendo le PR-10 sensibili alla cottura e alla digestione enzimatica (Tabella 3). Tuttavia si è osservato che le PR-10 di soia, arachide, sedano, carota e nocciola, sono più resistenti alla degradazione e possono causare anche reazioni sistemiche gravi, soprattutto se viene praticata attività fisica dopo l'assunzione di tali cibi.¹⁸⁻²⁰ Pertanto nei pazienti sensibilizzati al polline di betulla e con sospetto di allergia a soia, arachide, sedano, carota, o nocciola, è consigliato dosare anche le PR-10 di ciascuno di questi alimenti (Tabella 2).²¹

Tabella 3. Caratteristiche delle principali famiglie di molecole allergeniche cross-reattive.

Famiglia di proteine	Sensibilità al calore/digestione	Sorgenti allergeniche	Espressione clinica della sensibilizzazione	Marker di sensibilizzazione
Polcalcine (Phl p 7-simili)	Sensibili	Polline di alberi, erbacce e graminacee	Sintomi respiratori indotti da pollini diversi	Phl p 7 oppure Bet v 4
Profilline (Bet v 2-simili)	Sensibili	Polline di alberi, erbacce e graminacee, ma anche frutta, verdura e lattice	Soprattutto SOA* (in particolare da cibi crudi)	Bet v 2 oppure Phl p 12
PR-10 (Bet v 1-simili)	Sensibili/Resistenti	Polline alberi dell'ordine <i>Fagales</i> **; Frutta della famiglia rosacee***; soia, nocciola, arachide, carota, e sedano	In genere SOA. Possibile anafilassi se sensibilizzazione alle PR-10 della soia, sedano, arachide, carota e nocciola	Bet v 1 per i pollini. PR-10 specifiche per gli alimenti
LTP	Resistenti	Polline olivo, platano, artemisia e parietaria; Frutta della famiglia rosacee***; carota, prezzemolo, pomodoro; arachide, mandorla, nocciola, noce, grano, orzo e mais	Soprattutto reazioni anafilattiche. Possibili SOA	LTP specifiche per ciascuna sorgente
Proteine di deposito	Resistenti	Alimenti del gruppo semi-noci: arachide, mandorla, nocciola, noce, semi di sesamo, soia, legumi	Reazioni anafilattiche gravi	Proteine di deposito specifiche per ciascun alimento
Tropomiosine	Resistenti	Crostacei, molluschi, acari della polvere, scarafaggi	Soprattutto reazioni anafilattiche. Possibili SOA	Pen a 1 oppure Der p 10

PR-10: Pathogenesis Related-10 proteins; LTP: non-specific Lipid Transfer Protein; * SOA: sindrome orale allergia; ** Fagales: betulla, nocciolo, ontano, carpino, quercia, castagno e faggio; *** Rosaceae: mela, pera, pesca, albicocca, ciliegia, prugna e fragola.

Uso della CRD nei bambini (poli-) sensibilizzati ad allergeni alimentari

Nell'ambito delle allergie alimentari la CRD ha permesso notevoli passi in avanti rispetto ai test allergologici tradizionali (SPT e RAST), in quanto consente sia di identificare l'eventuale natura cross-reattiva dei sintomi indotti da alimenti diversi, sia di stimare il rischio di reazioni allergiche gravi sulla base delle caratteristiche delle molecole a cui il paziente risulta sensibilizzato. Allergeni molecolari diversi appartenenti a una stessa sorgente possono essere infatti più o meno pericolosi a seconda delle rispettive caratteristiche strutturali e funzionali: ad esempio, la sensibilità al calore dell'allergene aumenta la possibilità di assumere l'alimento cotto, mentre la resistenza alla digestione gastrica aumenta la probabilità di assorbimento sistemico dell'allergene immo modificato e quindi il rischio di reazioni anafilattiche. Pertanto, sebbene si possano distinguere allergeni propriamente alimentari e allergeni cross-reattivi (presenti sia in diversi alimenti sia in sorgenti di aeroallergeni) (Tabella 2), nelle allergopatie alimentari sembrerebbe essere di maggiore rilevanza ai fini diagnostico-terapeutici conoscere le caratteristiche degli allergeni molecolari a cui il paziente risulta sensibilizzato (Tabella 3). Particolare attenzione va posta inoltre ai casi di sospetta allergia ad alimenti del gruppo semi-noci (Tabella 2), in cui è bene ricercare sempre le s-IgE per le proteine di deposito (o *seed-storage proteins*), che sono specifiche di questo gruppi di alimenti e tendono a causare reazioni sistemiche gravi, anche letali, essendo molto resistenti al calore ed alla digestione.^{22,23} Possibile e potenzialmente pericolosa è anche la cross-reattività all'interno di questo gruppo di proteine. Si è visto infatti che i soggetti positivi per Ara h 1 (arachide) possono presentare cross-reazioni con l'allergene Len c 1 della lenticchia, mentre quelli positivi per Ara h 3 (arachide) possono cross-reagire con l'allergene Gly m 6 della soia e Cor a 9 della nocciola.^{24,25}

Caso clinico 4: Allergia alla pesca-LTP

Anna, 8 anni. A 3 anni comparsa di angioedema al viso dopo aver bevuto un succo di pesca. Presenta orticaria quando maneggia la pesca con la buccia, ma assume tranquillamente la pesca senza buccia. A 7 anni comparsa di orticaria subito dopo aver assunto la mela con la buccia, mentre la tollera sbucciata. A 8 anni orticaria severa generalizzata dopo aver mangiato la mela sbucciata a scuola e avere poi corso durante la ricreazione. Gli SPT sono risultati negativi per pollini, pesca e mela. Gli SPT con gli alimenti citati freschi risultano invece positivi. Si esegue la CRD, ricercando le s-IgE per gli allergeni dei frutti in questione (Tabella 2), che mostra s-IgE positive solo per Pru p 3. Da questi risultati si evince che Anna ha un'allergia alla pesca dovuta alla sensibilizzazione a Pru p 3 che è la proteina LTP della pesca. Si tratta di proteine cross-reattive che si riscontrano con elevata omologia strutturale sia nei frutti della famiglia delle Rosacee (ovvero mela, pera, pesca, albicocca, ciliegia, prugna e fragola), tra i quali possono causare reazioni crociate come nel caso di Anna con la mela, sia in altri tipi di frutta e di alimenti vegetali, oltre che in alcuni pollini (Tabelle 1 e 2). Le LTP si trovano soprattutto nella "buccia" dei frutti e possono dare reazioni anche al semplice contatto. Inoltre, essendo resistenti al calore e alla digestione enzimatica, le LTP possono causare reazioni sistemiche gravi.²⁶⁻²⁸ Per tale motivo, in questi pazienti l'indicazione terapeutica è di evitare completamente gli alimenti che causano reazioni, in tutte le loro forme (crude, cotte e succhi di frutta), e di portare sempre con sé l'adrenalina auto-iniettabile.

Caso clinico 5: allergia all'arachide

Nicolò 4 anni, giunge in pronto soccorso per la comparsa di orticaria generalizzata e tosse secca stizzosa pochi minuti dopo aver mangiato una merendina contenente burro di arachidi. La madre riferisce un episodio simile, ma di gravità inferiore, dopo aver mangiato del minestrone con lentic-

chie. Gli SPT con estratto e con alimento fresco risultano fortemente positivi per arachide. Si esegue la CRD, ricercando le s-IgE per gli allergeni specifici e cross-reattivi dell'arachide, che documenta la presenza di s-IgE per Ara h 1, Ara h 2 e Ara h 3, le tre proteine di deposito specifiche dell'arachide (Tabella 2). Da questi risultati si evince che Nicolò ha un'allergia primaria all'arachide. L'indicazione terapeutica per Nicolò sarà di evitare completamente le arachidi, portando sempre con sé l'adrenalina auto-iniettabile, essendo le proteine di deposito molto resistenti al calore e alla digestione gastrica e quindi associate a elevato rischio di reazioni anafilattiche gravi (Tabella 3).

Caso clinico 6: allergia all'arachide

Alessandro, 14 anni, soffre da 2 anni di rinite primaverile. Recentemente comparsa di sindrome orale allergica dopo assunzione di arachidi. Gli SPT sono risultati positivi per betulla e arachide. Gli SPT con alimento fresco sono fortemente positivi per arachide. Si esegue la CRD, ricercando le s-IgE per gli allergeni specifici della betulla e per gli allergeni specifici e cross-reattivi dell'arachide (Tabelle 1 e 2). La CRD documenta la presenza di s-IgE per Bet v 1 (allergene specifico della betulla e marker di sensibilizzazione alle PR-10, Tabella 1) e per Ara h 8 (allergene cross-reattivo dell'arachide appartenente alle PR-10, Tabella 2). Da questi risultati si evince che Alessandro ha un'allergia all'arachide dovuta a un'allergia primaria al polline della betulla (o *pollen-related food allergy*), in considerazione dalla sua sensibilizzazione alle proteine cross-reattive della famiglia PR-10 (o Bet v 1-simili).^{15,16}

Caso clinico 7: Allergia ai crostacei-tropomiosine

Klaus, 10 anni, soffre da 4 anni di rinite allergica persistente-moderata non stagionale. Da sempre ama mangiare gli spaghetti allo scoglio. Da 1 anno non riesce più a mangiarli per reazioni sempre più importanti: dapprima prurito in bocca ed alle labbra, poi rinite, prurito in gola e gonfiore alle labbra. Recentemente ha presentato senso di soffocamento e tosse anche con i gamberetti. Gli SPT risultano positivi per acari della polvere, ma negativi per il gamberetto. Anche gli SPT con gamberetto fresco risultano negativi. Si esegue la CRD, ricercando le s-IgE per gli allergeni specifici degli acari e dei gamberi (Tabelle 1 e 2), e per le tropomiosine, proteine cross-reattive riscontrabili con elevata omologia strutturale negli acari, negli scarafaggi, nei crostacei e nei molluschi (Tabella 3).²⁹ La CRD mostra la presenza di s-IgE per Der p 1 e Der f 1 (allergeni specifici degli acari), e per Pen a 1 (marker di sensibilizzazione alle tropomiosine, Tabella 2). Da questi risultati si evince che Klaus ha un'allergia primaria agli acari della polvere, mentre i sintomi causati dall'ingestione di molluschi e crostacei sono riconducibili alla sua sensibilizzazione alle tropomiosine.

Allergia all'uovo e al latte vaccino, quando fare il test di provocazione orale?

Sebbene il test di provocazione orale (TPO) rappresenti ancora oggi il gold standard per la diagnosi di certezza di allergia alimentare, dati recenti dimostrano l'utilità della CRD nella diagnosi e nel follow-up dei pazienti con sospetta allergia all'uovo e in particolare nella programmazione del TPO.³⁰⁻³³ È stato osservato che i livelli sierici di s-IgE per Gal d 1 od ovomucoide, l'allergene termostabile dell'albumina (Tabella 2), correlano con il rischio sia di reazioni cliniche verso tutte le forme di uovo, essendo l'ovomucoide resistente al calore ed alla digestione enzimatica, sia di persistenza dell'allergia all'uovo stessa. Viceversa i soggetti con s-IgE negative per Gal d 1 solitamente tollerano l'uovo in forma cotta.³⁰⁻³³ Rimane invece da definire il ruolo della CRD nei casi di allergia al latte vaccino.³⁴

Caso clinico 8

Lucrezia, 6 anni, primogenita, allattamento materno, svezzamento al VI mese. Familiarità per atopica e dermatite atopica fin dai primi mesi di vita. A 6 mesi d'età, SPT positivi per albumina e tuorlo d'uovo. A 12 mesi ripete gli SPT, che risultano sempre positivi per albumina e tuorlo. Inizia dieta priva di uovo, non ancora introdotto, ma assume pollo e tacchino. A 4 anni comparsa di rinite allergica con SPT positivi anche per acari della polvere e alternaria alternata. A 6 anni assunzione accidentale a scuola di uovo con comparsa di orticaria, angioedema e vomito. Gli SPT con estratto e alimento fresco risultano positivi per albumina. Si esegue la CRD, ricercando le s-IgE per gli allergeni specifici dell'albumina (Tabella 2), che documenta la presenza di s-IgE per Gal d 1 (od ovomucoide), l'allergene termostabile dell'albumina associato al rischio di reazioni sistemiche gravi con tutte le forme di uovo. Si decide pertanto di non eseguire il TPO, ma di far continuare la dieta priva di uovo, rivalutando gli allergeni molecolari specifici dell'albumina a 1 anno di distanza per programmare un eventuale TPO.

Caso clinico 9

Valentina 12 mesi, primogenita, allattamento materno, svezzamento al VI mese. Familiarità per atopica e dermatite atopica fin dai primi mesi di vita. A 12 mesi di vita, comparsa di orticaria sistemica con angioedema delle labbra dopo l'ingestione di nocciola. Gli SPT con estratto e con alimento fresco risultano positivi per nocciola e albumina d'uovo, questo ultimo mai assunto prima di allora. Si esegue la CRD ricercando le s-IgE per gli allergeni specifici e cross-reattivi della nocciola, e per gli allergeni specifici dell'albumina (Tabella 2). La CRD documenta la presenza di s-IgE per Cor a 9 (proteina di deposito specifica della nocciola) e per Gal d 2 (od ovoalbumina,

l'allergene termolabile dell'albume), mentre sono assenti le s-IgE per Gal d 1 (od ovomucoide, l'allergene termostabile dell'albume). Da questi risultati si evince che Valentina ha un'allergia primaria alla nocciola (in considerazione della positività per Cor a 9), che dovrà eliminare completamente dalla dieta, portando sempre con sé l'adrenalina auto-iniettabile, in quanto la sensibilizzazione alle proteine di deposito si associa a elevato rischio di reazioni anafilattiche gravi (Tabella 3). Per quanto riguarda l'uovo, in considerazione della negatività delle s-IgE per Gal d 1, è stato programmato un TPO, prima con uovo cotto e poi con uovo crudo. Il TPO è risultato negativo in entrambi i casi e ha permesso la reintroduzione dell'uovo nella dieta della bambina.

Conclusioni

L'introduzione della CRD rappresenta un'innovazione di assoluta rilevanza in campo allergologico pediatrico. Dal punto di vista diagnostico permette di ottenere mag-

giori informazioni sulle poli-sensibilizzazioni, di spiegare i sintomi dovuti alle cross-reattività, di evitare numerosi TPO (in particolare negli allergici agli alimenti del gruppo semi-noci e all'uovo) e di valutare il rischio clinico di reazioni sistemiche gravi. Dal punto di vista terapeutico permette di individuare i pazienti che possono beneficiare di un'ITS mirata e consente di fornire le giuste indicazioni dietetiche ai bambini con allergia alimentare, evitando inutili restrizioni alimentari che compromettono la qualità della vita non solo del piccolo paziente, ma dell'intera famiglia.³⁵

Tuttavia, trattandosi di una metodica di II livello e considerata la complessità di interpretazione dei risultati, l'utilizzo della CRD dovrebbe essere sempre affidata a uno specialista allergologo.

Ulteriori studi clinici e una valutazione precisa del rapporto costo-beneficio di tale metodica si rendono necessari per poter consolidare l'utilizzo della CRD nella pratica allergologica pediatrica.

Bibliografia

1. Wolthers OD. Component-resolved diagnosis in pediatrics. *ISRN Pediatr* 2012;806920.
2. Bianchi A, Arrigoni S, Barberi S et al. Quanto e come la diagnostica molecolare (CRD) ha cambiato o cambierà le nostre scelte nell'immunoterapia specifica (Parte I). *RIAP* 2010;6:12-22.
3. Treudler R, Simon JC. Overview of component resolved diagnostics. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:110-7.
4. Alessandri C, Scala E, Zennaro D et al. La diagnostica molecolare in allergologia. *RIAP* 2010;5:11-20.
5. Sastre J. Molecular diagnosis in allergy. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1442-6.
6. Melioli G, Passalacqua G, Canonica GW et al. Component-resolved diagnosis in pediatric allergic rhinoconjunctivitis and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:446-51.
7. Sastre J, Landivar ME, Ruiz-García M et al. How molecular diagnosis can change allergen-specific immunotherapy prescription in a complex pollen area. *Allergy* 2012;67:709-11.
8. Asero R. Component-resolved diagnosis-assisted prescription of allergen-specific immunotherapy: a practical guide. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012;44:183-7.
9. Lieberman JA, Glaumann S, Batelson S et al. The Utility of Peanut Components in the Diagnosis of IgE-Mediated Peanut Allergy Among Distinct Populations. *J Allergy Clin Immunol: In Practice* 2013;1:75-82.
10. Radauer C, Bublin M, Wagner S et al. Allergens are distributed into few protein families and possess a restricted number of biochemical functions. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:847-52.
11. Bianchi A, Arrigoni S, Barberi S et al. Quanto e come la diagnostica molecolare (CRD) ha cambiato o cambierà le nostre scelte nell'immunoterapia specifica (Parte II). *RIAP* 2011;1:12-9.
12. Pucci N, Asero R, Calvani M et al. La diagnosi di allergia alle profiline. *RIAP* 2011;6:3-15.
13. Hauser M, Roulias A, Ferreira F et al. Panallergens and their impact on the allergic patient. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6(1):1.
14. Wopfner N, Dissertori O, Ferreira F et al. Calcium binding proteins and their role in allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007;27:29-44.
15. Geroldinger-Simic M, Zelniker T, Aberer W et al. Birch pollen-related food allergy: clinical aspects and the role of allergen-specific IgE and IgG4 antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:616-22.
16. Katelaris CH. Food allergy and oral allergy or pollen-food syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:246-51.
17. Webber CM, England RW. Oral allergy syndrome: a clinical, diagnostic, and therapeutic challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:101-8.
18. La Grutta S, Pucci N, Indirli GC et al. La diagnosi di allergia a Bet v 1 e ai suoi omologhi. *RIAP* 2012;04:13-27.
19. Vieths S, Vieths S, Scheurer S et al. Current understanding of cross-reactivity of food allergens and pollen. *Ann NY Acad Sci* 2002;964:47-68.
20. Berneder M, Bublin M, Hoffmann-Sommergruber K et al. Allergen chip diagnosis for soy-allergic patients: Gly m 4 as a marker for severe food-allergic reactions to soy. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;161:229-33.
21. Ballmer-Weber BK, Vieths S. Soy allergy in perspective. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8(3):270-5.
22. Dunwell JM. Cupins: a new superfamily of functionally diverse proteins that include germins and plant storage proteins. *Biotechnol Genet Eng Rev* 1998;15:1-32.
23. Lehmann K, Schweimer K, Reese G et al. Structure and stability of 2S albumin-type peanut allergens: implications for the severity of peanut allergic reactions. *Biochem J* 2006;39:463-72.
24. Barre A, Borges JP, Rougé P. Molecular modelling of the major peanut allergen Ara h 1 and other homotrimeric allergens of the cupin superfamily: a structural basis for their IgE-binding cross-reactivity. *Biochimie* 2005;87:499-506.
25. Barre A, Jacquet G, Sordet C et al. Homology modelling and conformational analysis of IgE-binding epitopes of Ara h 3 and other legumin allergens with a cupin fold from tree nuts. *Mol Immunol* 2007;44:3243-55.
26. Asero R, Mistrello G, Roncarolo D et al. Lipid transfer protein: a pan-allergen in plant-derived foods that is highly resistant to pepsin digestion. *Int Arch Allergy Immunol* 2000;122:20-32.
27. Fernandez-Rivas M, Cuevas M. Peels of Rosaceae fruits have a higher allergenicity than pulps. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1239-47.
28. Zuidmeer L, van Ree R. Lipid transfer protein allergy: primary food allergy or pollen/food syndrome in some cases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:269-73.
29. La Grutta S, Calvani M, Bergamini M et al. Allergia alla Tropomiosina: dalla diagnosi molecolare alla pratica clinica. *RIAP* 2011;2:20-38.
30. Benhamou AH, Caubet JC, Eigenmann PA et al. State of the art and new horizons in the diagnosis and management of egg allergy. *Allergy* 2010;65:283-9.
31. Montesinos E, Martorell A, Félix R et al. Egg white specific IgE levels in serum as clinical reactivity predictors in the course of egg allergy follow-up. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:634-9.
32. Ando H, Movérare R, Kondo Y et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:583-8.
33. Alessandri C, Zennaro D, Scala E et al. Ovomucoid (Gal d 1) specific IgE detected by microarray system predict tolerability to boiled hen's egg and an increased risk to progress to multiple environmental allergen sensitisation. *Clin Exp Allergy* 2012;42:441-50.
34. Fiocchi A, Bouygue GR, Albarini M et al. Molecular diagnosis of cow's milk allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;1:216-21.
35. Lieberman JA and Sicherer SH. Quality of life in food allergy. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2011;11:236-42.

Intervista sul bambino e l'adolescente a Roberto Burgio

Farnetani I

*Professore a contratto all'Università degli Studi di Milano-Bicocca.
Pediatra, giornalista*

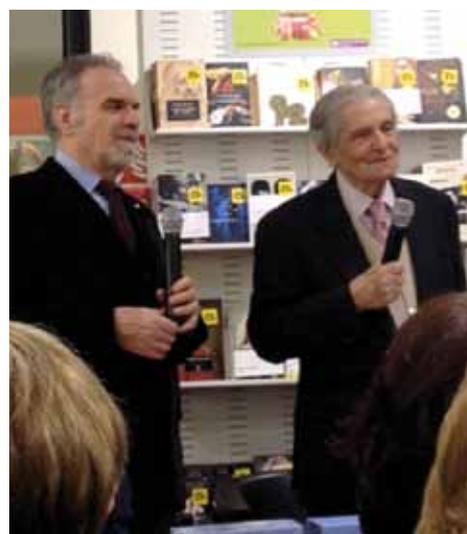
1) Sfogliamo il libro seguendo un ordine cronologico, dal concepimento all'adolescenza. La prima domanda riguarda proprio il concepimento. Oggi notiamo che le nascite vengono programmate dalle famiglie, come si vede che, in tempo di crisi, nascono meno bambini, sia da genitori italiani, sia stranieri. Insomma, i figli sono programmati. È senso di responsabilità o egoismo? Come giudichi questo andamento, tu che hai proposto il «fratellino programmato»?

Scinderei le risposte sulle nascite programmate:

- fecondazione della donna "consapevole e responsabile": oggi va vista e prospettata come un "costume partneriale" accettato e di fatto diffuso;
- la "mia" storia "del fratellino programmato" ha forti risvolti etici, umani e sociali.

Un primo *leitmotif* è quello di chiedersi se è comunque etico far morire, ponendo viceversa salvare; il secondo ha qualche risvolto religioso come quello

Figura 1. Pavia, 8 marzo 2013, Italo Farnetani (a sinistra) intervista Giuseppe Roberto Burgio durante la presentazione della V edizione del libro: *Pediatria essenziale*.



Parole chiave

infanzia, adolescenza, famiglia

Key words

childhood, adolescence, family

Riassunto

Mentre la comunicazione scientifica si svolge soprattutto attraverso i periodici, i trattati sono il documento più attendibile e completo che illustra lo stato dell'arte e i progressi della scienza al momento della pubblicazione. Per questo la presentazione a Pavia della V edizione di *Pediatria Essenziale* è stata l'occasione per fare un bilancio dello stato dell'arte delle discipline pediatriche, come recita molto bene il sottotitolo dell'incontro:¹ «Il lungo viaggio nella cura dei piccoli». Giuseppe Roberto Burgio è stato intervistato da Italo Farnetani (Figura 1). Al termine c'è stato un vivace dibattito da parte del pubblico ricco di domande, interventi e spunti interessanti. Riportiamo le risposte a dieci domande utili sia per fare il punto sulla realtà pediatrica attuale, sia per conoscere il pensiero di uno dei grandi Maestri della pediatria di tutti i tempi.

Abstract

While the main scientific communication vehicle remains the trade paper, essays still represent the most reliable and complete documents to explain the state of the art and the progress of science. For this reason, the book launch, in Pavia, of the 5th Edition of *Pediatria Essenziale* has been a great opportunity for debating the situation of pediatrics in Italy, as the subtitle of the meeting "the long journey of child care" details. Italo Farnetani interviewed Giuseppe Roberto Burgio (Figure 1). At the end an intense debate with the public arose, from which interesting ideas emerged. We report Burgio's answers to 10 symbolic questions that well describe the pediatric reality nowadays: a great opportunity also to know one of the Master of pediatrics' point of view.

dell'accanimento terapeutico e dell'impiego, con finalità determinata, di una seconda vita programmata anche (certo non solo!) con un determinato scopo e per un (non meno determinato) volere dei genitori. Si sarebbe trattato comunque di una gravidanza promossa e condotta secondo natura, cioè senza l'intervento di alcun artificio fecondativo né di diagnosi prenatale. "Ma perché scegliere di far determinatamente morire, se i genitori hanno deciso di procreare un nuovo nato con la speranza e la fiducia che sia "compatibile", con una sorella, di 6 anni unigenita e malata di leucemia mieloide cronica (risicata possibilità di guarigione senza trapianto di midollo osseo: 10%; con trapianto 70-80%)? Ma nessun ipotetico donatore compatibile era presente in famiglia.

Racconterei in modo più dettagliato la storia di questi bambini, specificando che oggi sono una famiglia felice... Riporterei anche il dibattito (Figura 2) che seguì il trapianto avvenuto il 3 aprile 1987 e il dissenso citando la Levi Montalcini, ma penso opportuno limitarmi alle relative indicazioni bibliografiche.^{2,3}

2) Ora passiamo alla nascita. Perché nascono 106 maschi ogni 100 femmine e a 43 anni il numero è pari?

A motivare in parte almeno la prevalenza dei nati maschi si è accreditata la possibile maggiore velocità del cromosoma Y rispetto al cromosoma X nel realizzare il percorso dell'anfimixi. Vi è un gruppo di malattie di cui le femmine non ammalano, ciò che certamente potrà incidere sulla maggior durata della loro vita media rispetto a quella dei maschi:

- Distrofia muscolare di Duchenne
- Malattia di Wiskott Aldrich
- Emofilia

Stili di vita più a rischio nei maschi.

3) Con la crescita si manifesta in alcuni bambini il disagio. Allora ci domandiamo: esiste davvero il "bambino cattivo"? O ancora: cattivi si nasce o si diventa?

È la domanda più difficile. Concerne l'ereditarietà dei sentimenti e l'ambiente in cui il bambino vive. Io credo che per i sentimenti, come per i talenti, si possa chiamare in gioco una certa predisposizione... ma con molte riserve; prime fra tutte l'influenza dei modelli di vita che il bambino assorbe dallo stile pedagogico familiare e dalla "pessima Maestra Televisione" come diceva Papa Giovanni Paolo II ammettendo che le parole ammoniscono e gli esempi trascinano. Svilupperei il concetto fra sentimenti che si ereditano e famiglia che li può sviluppare o modificare...

4) Perché si ha una visione, soprattutto da parte dei media, negativa degli adolescenti? Basta vedere le statistiche ISTAT. Solo il 20% degli adolescenti da

Figura 2. La proposta del «fratellino programmato» animò un vivace dibattito in cui molti approvarono l'iniziativa, fra cui Marcello Pera, Ordinario di Filosofia della scienza presso l'Università di Pisa, che scrisse un articolo sul Corriere della Sera (nella foto il titolo).



11 a 15 anni beve alcolici abitualmente o da 15 a 24 anni fuma. Questo dato viene enfatizzato in modo negativo, mentre bisognerebbe dire che, secondo i dati ISTAT l'80%, cioè la stragrande maggioranza non fuma ed è astemia. Perché c'è sempre questa visione negativa nei confronti degli adolescenti? Che al contrario sono bravi ragazzi?

Ma il bicchiere sarà mezzo pieno o mezzo vuoto? Non vorrei insistere: e i bulli dove li collochiamo?⁴

5) Negli ultimi decenni abbiamo assistito a grandi speranze per la medicina, l'immunologia, i trapianti, e a possibili nuove ricadute di bioetica. Nel dibattito abbiamo anche riferito due concetti: che serve prudenza nell'applicare le nuove scoperte, infatti tu citavi i casi di tumore in seguito a terapia genica manifestatisi in Francia, inoltre hai detto anche che il settore dell'immunologia e dell'oncologia

sono stati quelli ove si sono riscontrati i maggiori progressi.

Anche qui scinderei in due parti la risposta: la prima è che manterrei attivi (e fecondi) i percorsi scientifici e di ricerca, tracciati (e perseguiti) negli ultimi decenni permeandoli costantemente di cultura genetica e bioetica che giudicherei le due discipline di cui i nuovi medici e nuovi pediatri hanno più bisogno. Ho sempre pensato (*vox clamantis in deserto*) che il nuovo bambino, che fra vent'anni sarà il nuovo cittadino di un Paese civile, dovrebbe essere messo in grado di apprendere, lungo la sua carriera scolastica, che anche di "responsabilità etiche, bioetiche e civili" deve saper vivere l'essere umano maturato: ciò che le famiglie in linea di massima, sempre meno insegnano e cui meno badano. Trasmettere una "educazione alla salute" che comprenda stimoli e sollecitazioni a ben sentire e ben pensare: una "educazione alla

Figura 3. Pavia, 8 marzo 2013, (da sinistra) Italo Farnetani, Giuseppe Roberto Burgio, Francesca Farnetani e Maria Cristina Gallorini Farnetani.



salute" così programmata e strutturata già lungo la carriera scolastica, potrebbe servire ad avvertire giovanissimi e giovani alla necessità di guardare alla vita come al Dono Supremo, nella sua più ampia prospettiva. Un Dono da difendere, da salvaguardare collettivamente e reciprocamente, vorrei dire nel rispetto

proprio e altrui, comunque un Dono da tener presente e da rimeditare, permeandolo – anche secondo le circostanze del giorno dopo giorno – alla luce di una serena bioetica.

6) In linea di massima – e naturalmente, adolescenti a parte – il pediatra ha

PEDIATRIA E SCUOLA INSIEME PER IL BAMBINO E L'ADOLESCENTE

Pubblichiamo l'intervento in discussione di Elena Razzini (Figura 4), professoressa di letteratura italiana e latina nei Licei.

La quinta edizione di "Pediatria essenziale" (2012) è la logica ed etica continuità di "Una pediatria per una società che cambia", edito per i tipi di Tecniche Nuove (2007): in esso gli autori Burgio e Bertelloni sostengono come la figura professionale del pediatra debba configurarsi in modo assolutamente nuovo, attento ai tempi nuovi in cui il medico pediatra deve essere soprattutto l'avvocato del bambino. Nel solco di questa affermazione, in "Pediatria essenziale" compaiono approfondimenti dedicati all'infanzia del nuovo millennio, un'infanzia cosmopolita, densa di diverse complesse realtà: bimbi adottivi, bimbi extracomunitari, culture differenti che difficilmente possono trovare una propria comprovata esistenza se non trovano spazio nello strumento potentissimo della comunicazione. Un intero capitolo è dedicato infatti alla comunicazione, all'arte delicata del saper condividere con la realtà multietnica il proprio sapere, il proprio messaggio. Il pediatra diventa mediatore culturale e linguistico con l'altro, esattamente come si pone la scuola all'interno della società contemporanea; anzi, lo stesso Burgio afferma: "La scuola nel suo mandato istituzionale, socio-didattico e fisiologico, luogo di incontro socio-relazionale, può rendersi benemerita nell'adeguare le diverse realtà culturali alla nostra cultura" (Pediatria essenziale, "Bioetica per un'infanzia sempre più multietnica", tomo II). Ora, non è forse il medesimo ruolo che può svolgere il pediatra?

La risposta è scritta nello stesso capitolo sopra citato dove vengono singolarmente declinate quelle che dovrebbero essere le specificità della disciplina del pediatra che deve:

1. *sapere*, ovvero conoscere la propria disciplina;
2. *saper fare*, ovvero esplicitare e applicare la disciplina appresa attraverso la propria professionalità;
3. *saper essere*, ovvero la crisi della professionalità con il proprio sentire, il proprio essere persona. In due parole, la competenza professionale.

Ebbene il linguaggio pediatrico ha carpito il linguaggio specifico della scuola; chi si occupa di didattica, quotidianamente, ha come fine ultimo quello di far crescere studenti/bambini/adolescenti consapevoli del proprio agire, responsabili di sé. Scuola e pediatria allora si uniscono per far sì che le future generazioni crescano nel senso civico del rispetto del sé e quindi dell'altro.

una "clientela" che non può essere considerata una sua "interlocutrice". Come se la cava il pediatra nel gestire il cosiddetto rapporto "medico-paziente" che mi pare costituisca sempre un tema di notevole impegno nella pratica medica professionale?

Vorrei cominciare rispondendo che, nel libro, fa parte del primo capitolo un paragrafo che attiene proprio alla visita pediatrica, il cui espletamento sarà molto diverso a seconda dell'età del bambino. Dall'inizio dell'età scolare (o forse anche dal 4°-5° anno in poi) il pediatra "arriverà" al bambino coinvolgendo i genitori (anche, naturalmente, solo uno dei due). Sarà bene che comunque il bambino ascolti il dialogo pediatra-genitori che lo riguarda e che, con tatto e mimica persuasiva, il pediatra può rendergli gradevole e congeniale. Con pari garbo e tattica dialogica il preadolescente-adolescente dovrà invece diventare l'interlocutore diretto del pediatra (salvo imprevisti governativi). Cure particolarmente impegnative non potranno che trovare – ovviamente – un'alleanza terapeutica (solidale e amichevole) fra pediatra e paziente.

7) Qual è il consiglio che daresti a un giovane pediatra?

Che professionalmente tenga presente la solennità di ogni nuova vita che nasce al mondo e che, pertanto, la accoglia e l'accudisca, ovunque e sempre, responsabilmente, scrupolosamente, e che senta questo come dovere e missione primari.

8) "Io ho un sogno"... Qual è il sogno di Roberto Burgio?

Anche in base a questi ultimi concetti è da auspicare che i bambini vengano aiutati a conoscersi per tempo e che per tempo acquistino la dignità e l'onore di vivere. Che i pediatri e chi per loro non trascurino il senso profondo di una definizione che l'OMS (1974) formulò per la Pediatria: "la medicina dello sviluppo e dell'educazione".

9) Qual è il tuo motto?

“Nessuno nasce per propria volontà e, quindi, siamo tutti impegnati a far vivere bene chi nasce”. Genitori in primo luogo; ma Pediatri ovviamente con essi. È una mia massima che ho riportato in IV di copertina di *Pediatria Essenziale*, V edizione, venuta pronta tre mesi fa.

10) Come ultima domanda quale sceglieresti fra quelle poste dal pubblico?

Ho sentito una voce dal pubblico. Che poi, con mio grande onore, è quella di Cristina Farnetani (Figura 3).

Professore, per che motivo e quando ha scelto di fare il Pediatra, nella vita?

Da bambino, prescolare, o appena scolare – lo ricordo esattamente – ebbi, nella mia stanza da gioco, come un momento di necessità di meditare su che cosa mi sarebbe piaciuto scegliere, professionalmente, di fare “da grande”. Devo sog-

giungere che in quel primo quinquennio dell’età prescolare sentivo una grande attrazione per la Natura e congiuntamente per la Vita. Ne scaturiva una sorta di forte orientamento professionale secondo il quale nulla di più attraente avrei potuto trovare che dedicarmi alla Natura – pensavo – che fiorisce e rifiorisce: all’infanzia che fiorisce e rifiorisce.

Persi mio padre a 6 anni. Ebbi una grande madre; ma anche un’infanzia e un’adolescenza difficili: non mi distrassi però mai dal coltivare il progetto originario, professionale e unico della mia prima età.

Ma, oggi, capita ancora che talvolta i genitori, a casa, o gli insegnanti a scuola (elementare e poi medie) trovino il tempo di interpellare gli scolari su che cosa piacerebbe loro fare “da grandi?” O temono le risposte che oggi conosciamo prevalere? Il “calciatore”, la “modella”, la “stella del cinema”?

Figura 4. Pavia, 8 marzo 2013, Elena Razzini.

**Bibliografia**

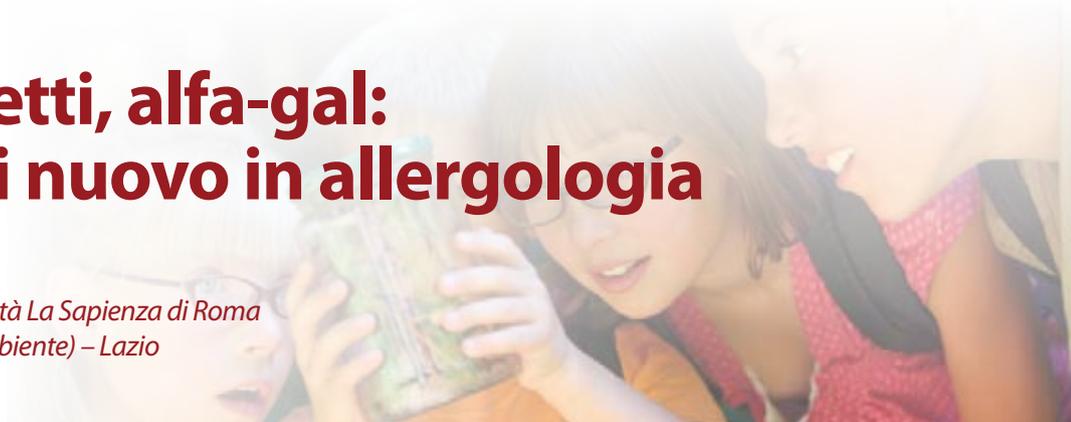
1. Marta Pizzocaro, «Il mio lungo viaggio nella cura dei piccoli». *La Provincia Pavese*, 7 marzo 2013, p. 47; *Viaggio nella pediatria moderna assieme ai luminari Burgio e Farnetani*, *Il Giorno – Lodi Pavia*, 8 marzo 2013, p. X.
2. Levi Montalcini R, in Burgio GR (Editor). *Selecta Paediatrica IX*, Bioetica per il bambino, Edizioni Mediche Italiane. Pavia 107-13.
3. Pera M. Ma si nasce anche per vivere. *Corriere della Sera* 8 luglio 1987, pag 3.
4. Burgio GR, Martini A, Nespoli L, Notarangelo LD. *Pediatria Essenziale V Edizione*. Milano: Edi-Ermes, 2°, 1500.

Anafilassi, insetti, alfa-gal: c'è qualcosa di nuovo in allergologia

Ronchetti R

Professore Emerito di Pediatria - Università La Sapienza di Roma

Presidente Sezione ISDE (Medici per l'Ambiente) – Lazio



Parole chiave

alfa-gal, carne rossa, punture insetto, reazioni anafilattiche

Key words

alfa-gal, red meat, tick bites, anaphylactic shock

Riassunto

Ci è stato insegnato che la negatività dei prick test tende a escludere la diagnosi di allergia alimentare. La scoperta, da parte di ricercatori statunitensi, di una forma peculiare di anafilassi causata dall'ingestione di carni rosse non solo sembra contraddire questo assioma, ma ci costringe a rivedere non pochi aspetti delle attuali convinzioni da tutti usate nella pratica clinica: gli episodi di anafilassi descritti non sono infatti causati da grosse molecole proteiche della carne bensì da una piccola molecola di zuccheri (l'alfa-gal); il processo immunologico di sensibilizzazione allergica è innescato dalla puntura di un insetto, la manifestazione anafilattica insorge dopo varie ore dall'ingestione della carne e le molte IgE prodotte contro l'alfa-gal non sono accompagnate da IgE dirette contro antigeni proteici e per questo motivo i prick test standard hanno scarsissimo potere diagnostico. Casistiche di questo tipo di "anafilassi tardiva" sono state ormai pubblicate in varie parti del mondo, compresa l'Europa, e il numero dei casi descritti è in evidente aumento. Sembra necessario riflettere sul significato di questo modello, nuovo per molti aspetti, di malattia allergica.

Abstract

We were always been taught that negative results of skin prick tests generally exclude a food allergy diagnosis. Some American researchers described instead a peculiar form of anaphylaxis caused by red meat ingestion that seems to contradict this statement and suggests to reconsider some aspects of our beliefs in clinical practice. Indeed they describe anaphylactic episodes which aren't caused by red meat proteins, but by a small sugar molecule (alfa-gal), the immunological process of sensitization is triggered by a tick bite and the symptoms of anaphylaxis appear many hours after meat ingestion. Moreover the many IgE produced react with the alfa-gal antigen, but not with protein antigens: therefore standard skin prick tests have poor diagnostic power. Several cases of "late anaphylaxis" episodes have already been reported all over the world, including Europe, and their number seems to be on the increase. This new disease can represent an occasion for reconsidering from a new point of view some aspects of clinical allergy.

Introduzione

Tanti anni addietro, forse 30, consultai un mio amico che era valente clinico e allergologo-immunologo di livello internazionale a proposito di una bambina di quattro anni nella quale si sospettava l'esistenza di un'allergia alimentare. La consultazione fu breve perché, di fronte alla negatività delle prove allergometriche cutanee, il verdetto fu: non si tratta di allergia alimentare. Eppure quella bambina era andata incontro a frequenti, gravi episodi di anafilassi senza causa apparente, presentava una chiara "sindrome orale allergica", aveva sintomi ricorrenti di flogosi delle vie respiratorie e soprattutto migliorava decisamente quando sottoposta a un regime dietetico "controllato". Questo regime, protratto per tanti anni, venne fondamentalmente deciso dalla madre che, con intelligenza, conduceva piccoli esperimenti introducendo solo quantità crescenti di cibi risultati innocui e graditi dalla bambina. Nel corso degli ultimi decenni ho osservato parecchi casi simili a quello e non dubito che se anche oggi consultassi gli scienziati di allergologia clinica la loro risposta sarebbe identica a quella che ricevetti in quel lontano passato. Ho ripensato a questo stato di cose leggendo un gruppo di eccellenti articoli scritti da ricercatori statunitensi il cui contenuto essenziale merita di essere raccontato perché, anche a prescindere dal loro grande significato scientifico, si tratta di un racconto che trovo più affascinante di qualunque romanzo thriller io abbia mai letto.

Carne rossa, allergie e punture di insetto

L'inizio della nostra storia è l'osservazione che, per un processo evolutivo darwiniano, i primati, ma non gli altri mammiferi, hanno perduto la capacità di produrre una molecola enzimatica (una transferasi) che è in grado di produrre a sua volta un piccolissimo oligosaccaride (si tratta in realtà di due molecole di galattosio unite insieme) denominato alfa-gal.¹

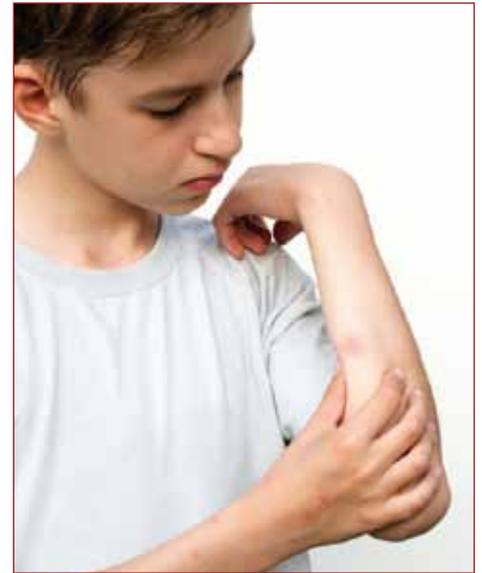
L'alfa-gal, che l'uomo non è quindi più in grado di produrre, quando introdotto con le carni di altri mammiferi (manzo, maiale, agnello) che invece la producono si comporta come un potente antigene che induce in tutti i soggetti immunocompetenti la formazione di anticorpi IgG, con il conseguente sviluppo di una forma di tolleranza. Tuttavia, in soggetti predisposti e in presenza di fattori ambientali scatenanti, questo antigene può portare all'attivazione di cellule Th2 e quindi alla produzione di anticorpi IgE che sono ovviamente in grado di attivare il complesso meccanismo dell'iperreattività allergica e i sintomi tipici dell'allergia, come orticaria, angioedema e, frequentemente, una grave forma di anafilassi ritardata. Probabilmente queste cose non sarebbero diventate una deflagrante notizia allergologica se all'inizio degli anni 2000 non fosse stato introdotto nella terapia di certe forme tumorali (del collo e del colon) un anticorpo monoclonale ricombinante denominato cetuximab.²

Il farmaco si rivelò molto efficace, ma fin dal 2002 il suo uso fu ostacolato dalla evenienza di gravi reazioni di ipersensibilità nei pazienti già alla prima somministrazione endovenosa.³ Ovviamente ciò generò una gran quantità di studi culminati con la dimostrazione da parte di Chung e colleghi che le reazioni allergiche al cetuximab erano dovute a IgE diret-

te contro due molecole di alfa-gal contenute nel frammento FC dell'anticorpo monoclonale.⁴ Il gruppo di Chung si accorse anche del fatto che le IgE contro l'alfa-gal erano possedute quasi esclusivamente da pazienti residenti in cinque o sei stati del sud-est degli USA (Tennessee, Virginia e altri) e anche dal 20% dei soggetti della popolazione generale mai trattata con il farmaco ma residente in quella zona. Le IgE dirette contro l'alfa-gal erano invece quasi assenti nei soggetti residenti in altre parti del Paese. Ciò portò i ricercatori a formulare l'ipotesi che doveva esistere un evento geografico, nel sud-est degli USA, in grado di innescare o comunque di facilitare la risposta IgE verso l'alfa-gal. Quasi contemporaneamente anche un altro gruppo di ricercatori allergologi dell'Università della Virginia (Comings, Platt-Mills e altri), che stava studiando i casi di "anafilassi idiopatica", si rese conto che i pazienti con questa grave manifestazione clinica che osservavano erano tutti abitanti della zona dove Chung e colleghi avevano osservato le violente reazioni allergiche causate da IgE dirette contro l'alfa-gal. Così cominciarono a cercare nel siero dei loro pazienti le IgE specifiche dirette contro l'alfa-gal. I risultati furono subito positivi e nel 2009 essi furono in grado di pubblicare una casistica di 24 soggetti nei quali altissimi titoli di IgE nei confronti dell'antigene alfa-gal si associavano a una sintomatologia clinica caratterizzata da anafilassi, angioedema e orticaria.^{5,6}

Questi sintomi comparivano dopo l'ingestione di carne rossa, ma invece di manifestarsi, come è regola nell'anafilassi, dopo 1-30 minuti dall'ingestione dell'alimento, esplose improvvisamente solo dopo 4-7 ore e per questo venivano classificati erroneamente come anafilassi idiopatica, cioè senza causa apparente.

La sindrome si verificava in soggetti di



ogni età e anche in persone che precedentemente non avevano presentato nessuna manifestazione allergica e che in passato avevano consumato carni senza alcuna conseguenza.^{6,7}

Dopo aver scartato varie possibili spiegazioni e prendendo in considerazione alcune ipotesi avanzate da ricercatori australiani⁸ Comings e colleghi conclusero che l'evento geografico in grado di innescare o comunque di facilitare la risposta IgE verso l'alfa-gal poteva essere la puntura di un insetto. Si dimostrò che quest'ipotesi era vera e che l'insetto colpevole era il *Lone star* o *Amblyomma americanum*, che vive quasi esclusivamente in quelle zone e che era già conosciuto perché in grado di produrre una malattia nota come *rocky mountain spotted fever*: la produzione di IgE inizia dopo 1-3 settimane dalla puntura dell'insetto e tende a diminuire nei mesi successivi se si evitano nuove punture.⁹

Sintetizzando si può dire che è stata documentata l'esistenza di una grave forma di allergia alle carni rosse che ha parecchie interessanti peculiarità:

1. le IgE responsabili sono dirette contro una piccolissima molecola di zuccheri (e non grosse molecole proteiche come avviene spesso nelle allergie alimentari);

2. la produzione di queste IgE è innescata, in persone predisposte, dalla puntura di un piccolo insetto, meccanismi fin qui non noto in allergologia;
3. la manifestazione principale di questa allergia è la comparsa di gravi episodi di anafilassi che, contrariamente a quanto accade di solito in questa patologia, si verificano a varie ore (3-7) di distanza dall'assunzione delle carni responsabili: in base ai criteri correnti questo ritardo farebbe spesso classificare (erroneamente) questi episodi come casi di "anafilassi idiopatica".

Subito dopo la prima segnalazione, nello stesso 2009, vari casi con identiche caratteristiche vennero descritti in Francia¹⁰ e Spagna.¹¹

Numerosi altri casi furono segnalati nella fascia costiera orientale dell'Australia.⁸ Casistiche pediatriche consistenti sono state pubblicate negli Stati Uniti¹² riguardanti bambini residenti nella zona degli stati del sud-est degli USA ma anche, sporadicamente, altrove. In molti bambini la sindrome è caratterizzata da angioedema e orticaria più che dai gravi episodi di anafilassi: i sintomi tuttavia insorgono sempre a 3-7 ore di distanza dall'assunzione della carne rossa. Negli ultimi quattro anni il numero di casi segnalati in tutto il mondo ha di parecchio superato il centinaio con casi descritti sia in Europa (Germania, Svezia) sia in Australia e in altre parti degli USA.¹³

In generale sul piano clinico la sindrome appare caratterizzata da gravità assai variabile: tipicamente i pazienti

hanno sintomi più gravi se consumano grandi quantità di carne bovina o preparati di carni in cui abbondano il grasso. Molto spesso sono tollerate piccole quantità di questi alimenti. Tipicamente in questi soggetti si sviluppa un'inesplicabile nuova allergia al latte. Ci si potrebbe illudere che la sindrome sia principalmente confinata in zone afose del centro degli Stati Uniti dove vive un insetto pericoloso, ma non è così. Tanto per cominciare sembra che nelle zone epidemiche degli USA si assista a un aumento reale dei casi clinici e a un allargamento del territorio in cui il *Lone star* vive e si riproduce: l'aumento della diffusione potrebbe almeno in parte dipendere dalla sempre maggiore numerosità degli allevamenti intensivi di mammiferi. Ma assai più importante è il fatto che è stato dimostrato come la peculiare funzione di stimolo iniziale fornita negli Stati Uniti dal *Lone star* può essere sostituita nella fascia costiera orientale dell'Australia dallo *Ixodes holocyclus*, insetto conosciuto perché in grado di provocare paralisi negli animali da allevamento o domestici e anche nell'uomo, mentre in Europa l'insetto in grado di innescare il processo sarebbe lo *Ixodes ricinus*, la zecca dei boschi, che si nutre del sangue degli animali parassitati (la femmina adulta parassita grossi mammiferi e l'uomo) ed è presente dalle coste atlantiche della Spagna fino agli Urali. Una situazione a parte sembra esistere in Africa dove l'alta prevalenza di anticorpi anti alfa-gal è stata dimostrata in bambini

del Kenia e in adulti dello Zimbabwe: in queste regioni, dove peraltro non sono ancora stati segnalati casi clinici di anafilassi ritardata, gli elminti sono ritenuti i più plausibili candidati a fornire lo stimolo iniziale al processo. Va detto che la puntura di insetto che causa l'insorgenza della sindrome è descritta come di natura violenta, con prurito e rossore intensi protratti per parecchi giorni:⁹ si tratta quindi di un evento abbastanza grave che non può certo rappresentare la regola per la puntura probabilmente frequente degli insetti chiamati in causa ed è quindi logico supporre che già in quel momento siano in gioco una predisposizione e un'ipersensibilità individuale in grado di mettere in azione processi biologici complessi e dai risultati inattesi. Comunque, casi clinici sporadici e il reperimento di anticorpi IgE anti alfa-gal verificatisi negli Stati Uniti al di fuori delle zone riconosciute epidemiche e in varie parti del mondo incluse Europa (Svezia, Germania, Francia) e Africa¹⁴ dimostrano che il nostro elenco di possibili agenti iniziali della malattia è tutt'altro che completo e che siamo solo all'inizio di una necessaria urgente ricerca che chiarisca la situazione soprattutto per quanto attiene nelle nostre zone.

Limitato potere diagnostico dei prick test nelle allergie alla carne sostenute dall'alfa-gal: occorrono indagini allargate e nuove

Di particolare interesse in questa sindrome è il comportamento delle IgE contro l'alfa-gal e contro le carni bovina, ovina o suina. I risultati delle misure eseguite sui 24 casi inizialmente descritti da Commins nel 2009 mostrarono che tutti i soggetti avevano altissimi livelli di IgE specifiche dirette contro l'alfa-gal con valori da 6 a 1500 volte circa superiori al limite di positività.⁵ Viceversa le IgE seriche nei





confronti della carne risultarono assai meno abbondanti: ad esempio le IgE per la carne bovina risultarono al di sotto del livello di significatività nel 10% dei casi e solo nel 15% dei casi i livelli erano almeno 100 volte superiori a tale limite. Quindi la risposta allergica era diretta principalmente contro la piccola molecola costituita dai due zuccheri e solo in modo secondario o più aspecifico contro il complesso di sostanze antigeniche contenute nella carne. Il fatto è di particolare significato clinico e scientifico perché i prick test cutanei eseguiti in maniera standard con estratti commerciali di carni risultarono negativi per la carne bovina, di maiale e di agnello nel 60-80% dei casi. Va detto che negli stessi pazienti risultati positivi al prick test furono ottenuti nel 100% dei casi quando vennero usati come allergeni "estratti di carne fresca" o vennero praticati test con prodotti commerciali però per via intradermica, ma da tantissimi anni e anche attualmente quasi tutti i pazienti che consultano i nostri ambulatori vengono classificati in base ai risultati di prick test eseguiti con estratti commerciali, che in base a questi dati, risultano dotati di assai piccolo potere diagnostico in questa sindrome. È di rilievo il fatto che, in una recentis-

sima pubblicazione dei ricercatori della Virginia¹² dedicata esclusivamente a bambini con storia di anafilassi o orticaria ritardate e portatori di anticorpi serici IgE anti alfa-gal e nella quale è riportata una dettagliata analisi delle IgE seriche contro vari allergeni, non sono neanche riportati i risultati dei test cutanei allergometrici: nella discussione gli Autori affermano che i test cutanei per manzo, maiale e agnello danno risultati dubbi sia nell'adulto sia nel bambino e molti pazienti mostrano ponfi non significativi nei test con questi allergeni. Per questo motivo essi consigliano di cercare la diagnosi con i test *in vitro* e avanzano numerose possibili spiegazioni tecniche per questo stato di cose. Sul piano pratico questa situazione comporta che, se non si usa il giusto antigene (l'alfa-gal), non si formula la giusta diagnosi eziologica nei casi di "anafilassi tardiva" che sono ovviamente gravi dal punto di vista clinico. È lecito a questo punto domandarsi se esistono altre sindromi ancora sconosciute, ma con analoghe caratteristiche allergologiche, che non vengono diagnosticate perché non conosciamo ancora il vero antigene da impiegare nello screening diagnostico. Rimane che i risultati dei test allergologici nella sindrome che

stiamo descrivendo rompono, sia pure in un caso particolare, un dogma che ha imperato fino a oggi secondo il quale la negatività dei prick test attualmente in uso equivale alla dimostrazione di inesistenza di allergia verso alimenti. Inoltre, il fatto che nei soggetti con anafilassi da IgE anti-gal intercorrono varie ore fra il consumo di carne rossa e l'insorgenza di sintomi (gravi) crea difficoltà anche a un altro baluardo dell'allergologia alimentare: il *challenge*, ovvero la somministrazione a fini diagnostici di quantità crescenti di alimento, eventualmente in doppio cieco.

Questa procedura è assai difficile da immaginare in una situazione in cui dopo ogni singola dose i sintomi attesi si dovranno verificare dopo varie ore: inoltre, come detto, sembra esistere una soglia di quantità al di sotto della quale l'alimento è apparentemente tollerato, ma superare questa soglia potrebbe avere conseguenze gravissime.¹⁴

Conclusioni e prospettive di ricerca

Non sappiamo ancora quale sia la reale dimensione numerica della sindrome da anafilassi tardiva, ma è certo che la dimostrazione dell'esistenza di questa sindrome riduce la forte discrepanza ancora oggi esistente fra la bassissima prevalenza di allergia alimentare dimostrata dagli studi controllati (circa l'1-2% della popolazione, ma ormai in età pediatrica si riportano prevalenze del 6%)¹³ e la percentuale delle persone che ritengono di esser vittime di sintomi clinici causati da cibi (12-20% circa): l'esistenza dell'allergia nei confronti dell'alfa-gal dimostra che in una certa misura questa discrepanza trova spiegazione nella nostra attuale ignoranza, e le cose che ignoriamo o che non abbiamo ancora approfondito abbastanza sono molte.¹⁵

È ovvio che occorre un'assoluta scientificità nell'affrontare il tema delle intolleranze alimentari che le persone denunciano, ma che non sono poi documentate dalle indagini di laboratorio: ma è giusto anche ribadire con chiarezza che il problema non può semplicisticamente essere messo da parte perchè in un certo numero di casi i sintomi sono effettivamente causati dai cibi e i test sono falsamente negativi. L'argomento deve essere affrontato con indagini scientifiche a tutto campo, prime fra tutte le indagini epidemiologiche: queste debbono essere di guida per la successiva ricerca immunologica e di laboratorio, come dimostra la stimolante vicenda scientifica oggetto di questa pubblicazione. A mio avviso si dovrebbe (tra le altre cose) dedicare energie alla ricerca delle caratteristiche peculiari delle persone affette da patologia cronica o ricorrente a livello di più organi o apparati.

Per chiarire questo concetto citerò l'esempio di una pubblicazione del nostro gruppo di lavoro¹⁶ che, nel 2002, analizzando i dati di varie indagini nelle quali a bambini delle scuole elementari erano stati somministrati oltre cinquemila questionari riguardanti l'asma e sintomi extra-respiratori (dolori addominali, cefalea, orticaria, prurito, disturbi del sonno, irrequietezza), dimostrò che la prevalenza di asma era del 10,2% nei soggetti che non presentavano alcun sintomo extra-respiratorio, del 20,1% nei soggetti con almeno uno di essi e del 31,6% nei soggetti con due o più di questi sintomi. Indagini successive sugli stessi dati hanno dimostrato che, a loro volta, i dolori addominali sono assai più frequenti nei soggetti con cefalea e ovviamente la cefalea è fortemente prevalente nei soggetti con dolori addominali. A ciascuno di questi due disturbi si associano altri sintomi in modo tale che se un soggetto presenta con

frequenza dolori addominali o cefalea ha una probabilità del 33% maggiore di avere asma e del 100% maggiore di avere eczema, rinite, irritabilità e disturbi del sonno. Questi dati statistici sono ancora più significativi se si introduce nel modello di analisi il fatto di essere di sesso maschile, avere familiarità per malattie allergiche e rifiutare abitualmente almeno un cibo. È evidente come questi dati dimostrano che in alcuni soggetti coesistono sintomi di natura diversa in organi assai diversi: poichè queste associazioni sono non spiegate dalle nostre attuali conoscenze di immunologia, sia essa IgE mediata o di altra natura, dobbiamo ipotizzare l'esistenza in questi casi di una sconosciuta forma di ipersensibilità clinica ai fattori ambientali. Prendere atto di questa nostra ignoranza è la premessa per avviare ricerche scientifiche, mirate, di ampio respiro e non condizionate da preconcetti o atteggiamenti negazionisti.

Bibliografia

- Macher BA, Galili U. The Galalpha1,3 Galbeta1,4 GlnAc-R (alpha-Gal) epitope: a carbohydrate of unique evolution and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta* 2008;1780:75-88.
- Gronlund H, Adedoyin J, Commins SP, Platts-Mills TA. The carbohydrate galactose-alpha-1,3-galactose is a major IgE-binding epitope on cat IgA. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1189-91.
- O'Neil BH, Allen R, Spigel DR et al. High incidence of cetuximab-related infusion reactions in Tennessee and North Carolina and the association with atopic history. *J Clin Oncol* 2007;25:3644-8.
- Chung CH, Mirakhur B, Chan E et al. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *N Engl J Med* 2008;358:1109-17.
- Commins SP, Satinover SM, Hosen J et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:426-33.
- Commins SP, Platts-Mills TA. Anaphylaxis syndromes related to a new mammalian cross-reactive carbohydrate determinant. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:652-7.
- Wolver SE, Sun DR, Commins SP, Schwartz LB. A peculiar cause of anaphylaxis: no more steak? The journey to discovery of a newly recognized allergy to galactose-alpha-1,3-galactose found in mammalian meat. *J Gen Intern Med* 2012;28:322-5.
- Van Nunen SA, O'Connor KS, Clarke LR, Boyle RX, Fernando SL. An association between tick bite reactions and red meat allergy in humans. *Med J Aust* 2009;190:510-1.
- Commins SP, James HR, Kelly LA et al. The relevance of tick bites to the production of IgE antibodies to the mammalian oligosaccharide galactose-alpha-1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1286-93.
- Jacquet S, Moneret-Vautrin D, Bihain BE. Mammalian meat-induced anaphylaxis: Clinical relevance of anti-galactose-alpha-1,3-galactose IgE confirmed by means of skin tests to cetuximab. *J Allergy Clin Immunol*, 2009;124:603-5.
- Nunez R, Carballada F, Gonzalez-Quintela A et al. Delayed mammalian meat-induced anaphylaxis due to galactose-alpha-1,3-galactose in 5 European patients. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1122-4.
- Kennedy JL, Stallings AP, Platts-Mills TAE et al. Galactose-1,3-galactose and delayed anaphylaxis, angioedema, and urticaria in children. *Pediatrics* 2013;131:e1545.
- Venter C, Arshad SH. Epidemiology of food allergy. *Pediatr Clin North Am* 2011;58:327-49.
- Commins SP, Platts-Mills TAE. Delayed anaphylaxis to red meat in patients with IgE specific for galactose alpha-1,3-galactose (alpha-gal). *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:72-7.
- Ronchetti R, Kaczmarek MG, Haluszka J, Jesenak M, Villa MP. Food allergies, cross-reactions and agroalimentary biotechnologies. *Advances in Medical Sciences* 2007;52:9-14.
- Ronchetti R, Villa MP, Matricardi PM et al. Association of asthma with extra-respiratory symptoms in schoolchildren: Two cross-sectional studies 6 years apart. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:113-8.