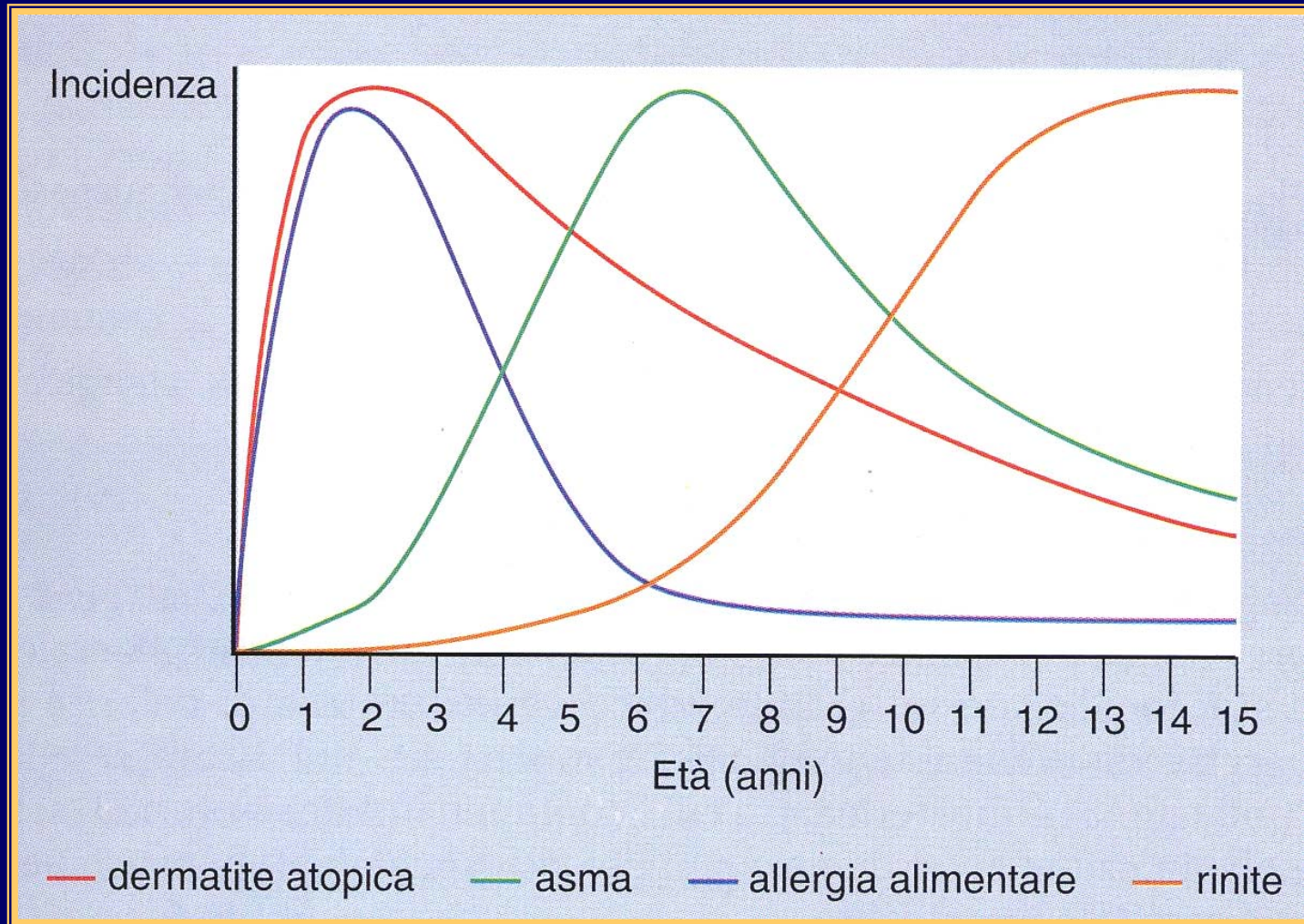


LA REAZIONE ALLERGICA UN' UNICA PATOLOGIA, MOLTEPLICI MANIFESTAZIONI

Patologia/Reazione Allergica	Sito	Segni/Sintomi
Rinite	Naso	Starnuti, rinorrea, prurito nasale e ostruzione
Asma	Bronchi e Polmoni	Tosse, wheezing, dispnea
Dermatite /Orticaria	Pelle	Pomfi, prurito, eritema, rash
Congiuntivite	Occhio	Prurito, arrossamento, lacrimazione
Anafilassi	Organismo	Ipotensione , shock, morte
Cibo	GI	Vomito, diarrea, crampi, dolore addominale

Incidenza delle manifestazioni allergiche in rapporto all'età



Epidemiologia dell'allergia alimentare

- ◆ **Elevata percezione nella popolazione (fino al 30-40%) ma allergie confermate con "challenge" solo nel 6-8% dei casi**

Bock SA. Pediatrics 1987;79:683-8.

- ◆ **Allergia al latte vaccino nel 2,5% nel primo anno con reazioni IgE mediate nel 60% dei casi**

Eggsho M, et al. Pediatr Allergy Immunol 1999; 10: 122-32.

- ◆ **In aumento il numero di bambini in età scolare soggetti a restrizioni dietetiche a causa di sospette allergie alimentari**

Epidemiologia dell'allergia alimentare

- ◆ **Frequente è l'ipersensibilità alimentare nei bambini affetti da dermatite atopica moderata o grave (35-40%)**

Eigenmann PA et al. - Pediatrics 1998;101:e8.

- ◆ **L'asma è provocata da allergia alimentare nel 6% dei casi**

Novembre E et al. - J Allergy Clin Immunol 1988;81:1059-65.

- ◆ **Gli additivi alimentari sono una causa abbastanza rara di reazioni avverse: meno dell'1% dei bambini**

Fuglsang G et al. - Pediatr Allergy Immunol 1993;4:123-9.

Allergia

Diagnosi

Anamnesi

- ◆ La raccolta e l'interpretazione dei dati anamnestici costituiscono la premessa alla diagnosi di qualsiasi forma morbosa
- ◆ Nelle allergopatie, però, l'anamnesi assume particolare importanza; l'obiettività clinica, infatti, al momento dell'osservazione, potrebbe essere del tutto negativa, poiché spesso si tratta di manifestazioni che compaiono con carattere di accessionalità

Allergia

Diagnosi

Anamnesi familiare

RISCHIO ATOPICO

(Bjorksten B. Allergy 1994)

in base alla presenza di **familiarità**

- negativa 10 %
- **MONOPARENTALE 20 - 30% (1° grado)**
- **BIPARENTALE 60 - 80% (1° grado)**
ALTO RISCHIO

Allergia alimentare

Diagnosi

Anamnesi patologica

- ◆ **alimento sospetto e quantità ingerita**
- ◆ **intervallo di tempo tra assunzione e sintomi**
- ◆ **sintomi analoghi in altre occasioni**
- ◆ **tempo trascorso dall'ultima reazione sospetta**
- ◆ **coesistenza di altri fattori (esercizio fisico)**
- ◆ **eventuali alimenti "contaminanti" o "nascosti"**

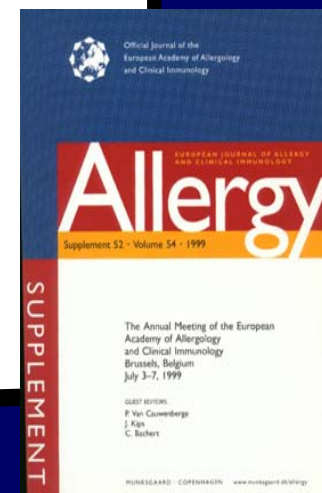
Allergia

Diagnosi immunoallergologica: Test di I Livello

Position paper

Allergen standardization and skin tests.

1. Rappresentano, se correttamente eseguiti, il più conveniente, specifico ed economico test di screening per le allergopatie.
2. La corretta interpretazione dei risultati richiede un'approfondita conoscenza della storia e dell'esame clinico del paziente.
3. Uno skin test positivo da solo non vuol dire "malattia".



Allergia

Diagnosi immunoallergologica: Test di I Livello

Prick test

- ✦ E' un test molto affidabile per la diagnosi di allergia IgE-mediata
- ✦ Correla in alto grado con anamnesi, sintomatologia e tests di provocazione
- ✦ La variabilità di questo test può essere ridotta adoperando devices opportuni e addestrando bene l'esecutore
- ✦ Esiste un piccolo, ma significativo rischio che possa indurre reazioni sistemiche (specie in caso di allergeni alimentari)

Allergia

Diagnosi immunoallergologica: Test di I Livello

PRICK TEST: interpretazione

- ◆ In caso di pneumoallergeni esiste un' alta correlazione con l'anamnesi, per cui i tests in vitro spesso non sono necessari
- ◆ In caso di trofoallergeni possono verificarsi false positività e/o false negatività
- ◆ Spesso sono utili i prick con alimenti freschi, specie in caso di allergia a frutta e verdura (prick by prick)

Allergia

Diagnosi immunoallergologica: Test di I Livello

Menardo JL, Bousquet J, et al. - J ACI 1985; 5:646-651

Prick test ed età di esecuzione

- ◆ **Si possono effettuare fin dai primi mesi di vita**
- ◆ **Le dimensioni del pomfo (allergenico e istaminico) sono più piccole**
- ◆ **Buona correlazione tra prick tests ed allergia alimentare anche nel lattante**

Allergia

Diagnosi immunoallergologica: Test di I Livello

PRICK TEST: interpretazione

Falsi positivi

- ◆ **Dermografismo**
- ◆ **Tecnica inadeguata (sanguinamento)**
- ◆ **Può essere positivo nel 15-35% dei soggetti asintomatici nei quali, però, può predire l'inizio di sintomi allergici**

Allergia

Diagnosi immunoallergologica: Test di I Livello

PRICK TEST: interpretazione

Falsi negativi

- ◆ Estratti scaduti o a ridotto potere allergenico
- ◆ Farmaci capaci di interferire sulla reazione allergica
- ◆ Malattie in grado di ridurre la risposta cutanea
- ◆ Ridotta reattività cutanea (lattanti, anziani)
- ◆ Tecnica impropria

Allergia

Diagnosi immunoallergologica: Indagini di II Livello

E' utile il PRIST ?

(dosaggio delle IgE sieriche totali)

Allergia

Diagnosi immunoallergologica: Indagini di II Livello

PRIST: interpretazione

Non è possibile, pertanto, formulare una diagnosi patogenetica generica di "sindrome allergica" sulla base della sola determinazione delle IgE totali

Allergia

Patologie non allergiche con IgE totali elevate

Malattie parassitarie

Infezioni

Aspergillosi bronco-polmonare
Candidiasi sistemica
Mononucleosi
CMV
Infezioni respiratorie virali
HIV
Pertosse

S. Immunodeficienza

S. di Wiskott-Aldrich
S. da Iper IgE
S. di di George
S. di Nezelof
Deficit di IgA

Patologie varie

S. Nefrosica
Epatopatie
Fibrosi cistica
Malattia di Kawasaki
Poliarterite nodosa
S. di Guillian-Barré
Artrite reumatoide
Fumo di sigaretta
Pemfigoide bolloso
Eritema nodoso strept.

Malattie neoplastiche

Morbo di Hodgkin
Mieloma ad IgE
Carcinoma bronchiale

Allergia

Diagnosi immunoallergologica

Il RAST (dosaggio delle IgE sieriche specifiche) **è un indagine di secondo livello !!!**

Allergia

Diagnosi immunoallergologica: Indagini di II Livello

IL RAST può essere eseguito in prima istanza in caso di:

- ◆ **Gravi reazioni sistemiche da contatto con allergene**
- ◆ **Grave dermatite atopica**
- ◆ **Intenso dermografismo**
- ◆ **Orticaria**
- ◆ **Assunzione di farmaci capaci di interferire sulla risposta cutanea**
- ◆ **Bambini molto irritabili**

Allergia

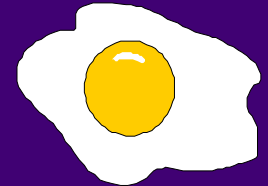
Durata della dieta e livelli di IgE sieriche

Sampson HA, Ho DG. - JACI 1997; 100:444

- ◆ Una concentrazione di IgE specifiche per l'alimento $\geq 95\%$ del PPV è indicativa di reattività clinica
- ◆ Ripetendo nel tempo il dosaggio delle IgE specifiche con metodo RAST CAP-
FEIA si può predire quando il test di provocazione alimentare ha maggiori possibilità di risultare negativo
- ◆ In tal modo si eviterebbe di sottoporre il bambino a ripetuti e non indispensabili test di provocazione alimentare

95% PPV

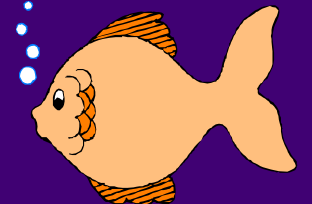
6 kUA/L



15 kUA/L



20 kUA/L



32 kUA/L

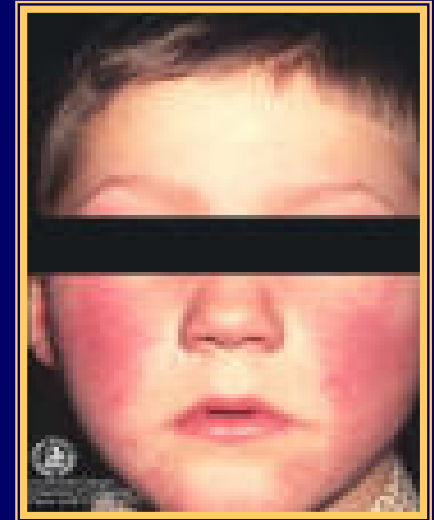


Allergia

Diagnosi immunoallergologica

ATOPY PATCH TEST (APT)

Uno strumento in più...!!



Allergia

Diagnosi immunoallergologica

ATOPY PATCH TEST (APT)

- ◆ **Può avere valore predittivo per una reazione clinica ritardata durante i tests di provocazione, come gli SPT la hanno per una reazione immediata**

(Isolauri E, et al. J Allergy Clin Immunol 1996;97:9-15)

- ◆ **APT si è dimostrato efficace nella diagnosi di allergia a pollini e/o polveri in pazienti con DA**

(Darsow U, et al. Br J Dermatol 1996;135:182-6)

- ◆ **Strette similitudini tra lesioni macro e microscopiche della cute sede di APT e di DA**

(Langeveld-Wildshut EG, et al. J ACI 1996;98:1019-27)

Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis

Roehr CC, Reibel S, et al. – JACI 2001;107:548-53.

- ◆ **L'atopy patch test ha un valore predittivo molto buono nella DA associata ad allergia alimentare.**
- ◆ **La combinazione di APT e IgE aumenta ulteriormente il PPV arrivando a valori di 100% per il latte e 94% per l'uovo.**
- ◆ **L'aggiunta dei SPT ai precedenti non comporta miglioramento dei risultati.**
- ◆ **Per il grano l'APT fornisce da solo il miglior PPV (94%).**
- ◆ **APT insieme a valori definiti di IgE (latte 0,35 kU/L; uovo \geq 17,5 kU/L) rende superfluo il ricorso al DBPCFC nei casi sospetti di allergia al latte e uovo.**

FORZA DELLE EVIDENZE PER L'USO DEGLI ANTI H1 IN ETA' PEDIATRICA

Simons FE et al – Clin. All. Immunol. 2002;17:437-464

● Rinocongiuntivite allergica	++++
● Orticaria	++++
● Dermatite atopica	+++
● Asma	++

PRINCIPALI ANTISTAMINICI ANTI H1 DI SECONDA GENERAZIONE

SISTEMICI

- Chetotifene
- Cetirizina
- Levocetirizina
- Fexofenadina
- Desloratadina
- Loratadina
- Oxatomide
- Mizolastina

TOPICI

- Azelastina
- Levocabastina

FARMACI PER LA RINITE ALLERGICA

Effetto sui sintomi

	starnuti	rinorrea	ostruzione	prurito	s.oculari
<i>Antistaminici</i>					
orali	+++	+++	0 / +	+++	++
intranasali	++	++	+	++	0
oculari	0	0	0	0	+++
<i>CS intranasali</i>	++	++	+++	+	0
<i>Cromoni</i>					
intranasali	+	+	+	+	0
oculari	0	0	0	0	++
<i>Decongestionanti</i>					
intranasali	0	0	++++	0	0
orali	0	0	+	0	0
<i>Anticolinergici</i>	0	+++	0	0	0
<i>Antileucotrienici</i>	0	+	++	0	++

CARATTERISTICHE DEGLI ANTI H1 DI SECONDA GENERAZIONE

PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

- Blocco potente dei recettori H1 stabile nel tempo e difficilmente reversibile**
- Marcata attività antiallergica - antinfiammatoria**
- Nessuna interferenza dei cibi sulla loro attività**

CARATTERISTICHE DEGLI ANTI H1 DI SECONDA GENERAZIONE

FARMACOCINETICA

- **Rapido inizio dell'azione farmacologica**
- **Lunga durata di azione, almeno 24 ore**
- **Monosomministrazione/die**
- **Non insorgenza di tachifilassi**

CARATTERISTICHE DEGLI ANTI H1 DI SECONDA GENERAZIONE

EFFETTI COLLATERALI

- **Assenza di sedazione**
- **Assenza di effetti anticolinergici**
- **Assenza di incremento ponderale**
- **Effetti cardiaci conosciuti e quindi minimizzati**

PRINCIPALI EFFETTI ANTINFIAMMATORI DEGLI ANTI-H1 DI SECONDA GENERAZIONE

Leurs R. et al – Clin Exp All 2002;32:489-498

Effetti recettore-indipendenti

Probabilmente per:

- ◆ riduzione dell'attività di enzimi calcio-dipendenti (calmodulina)
- ◆ un effetto inibitorio diretto sui canali del calcio



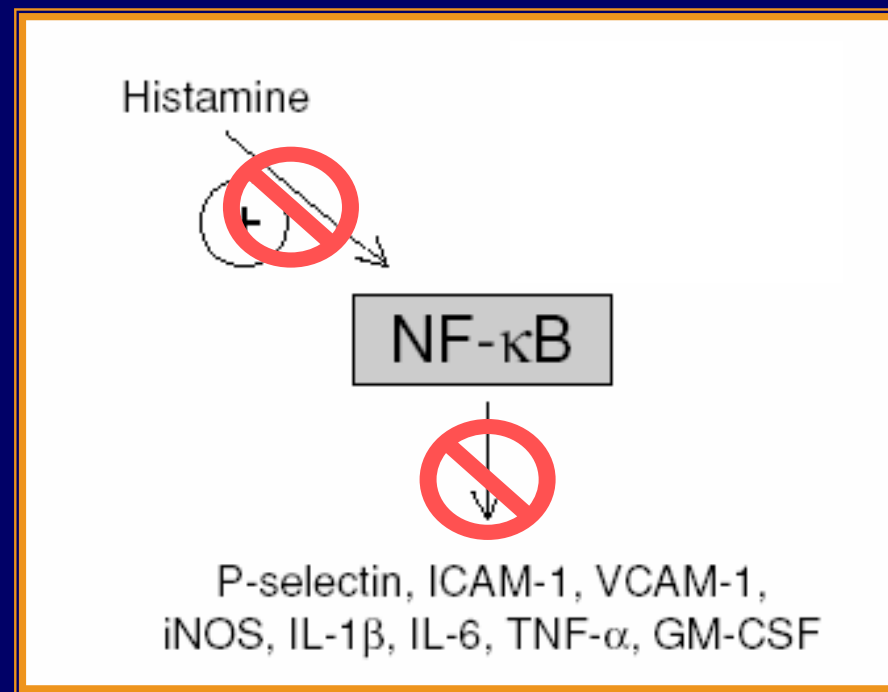
- Rilascio di mediatori da basofili e mastcellule
- Espressione delle molecole di adesione
- Generazione di superossidi
- Migrazione di cellule infiammatorie (eosinofili)
- Rilascio di: IL1, IL4, IL6, IL8, IL13, TNF α , GM-CSF

PRINCIPALI EFFETTI ANTINFIAMMATORI DEGLI ANTI-H1 DI SECONDA GENERAZIONE

Leurs R. et al – Clin Exp All 2002;32:489-498

Effetti recettore-dipendenti

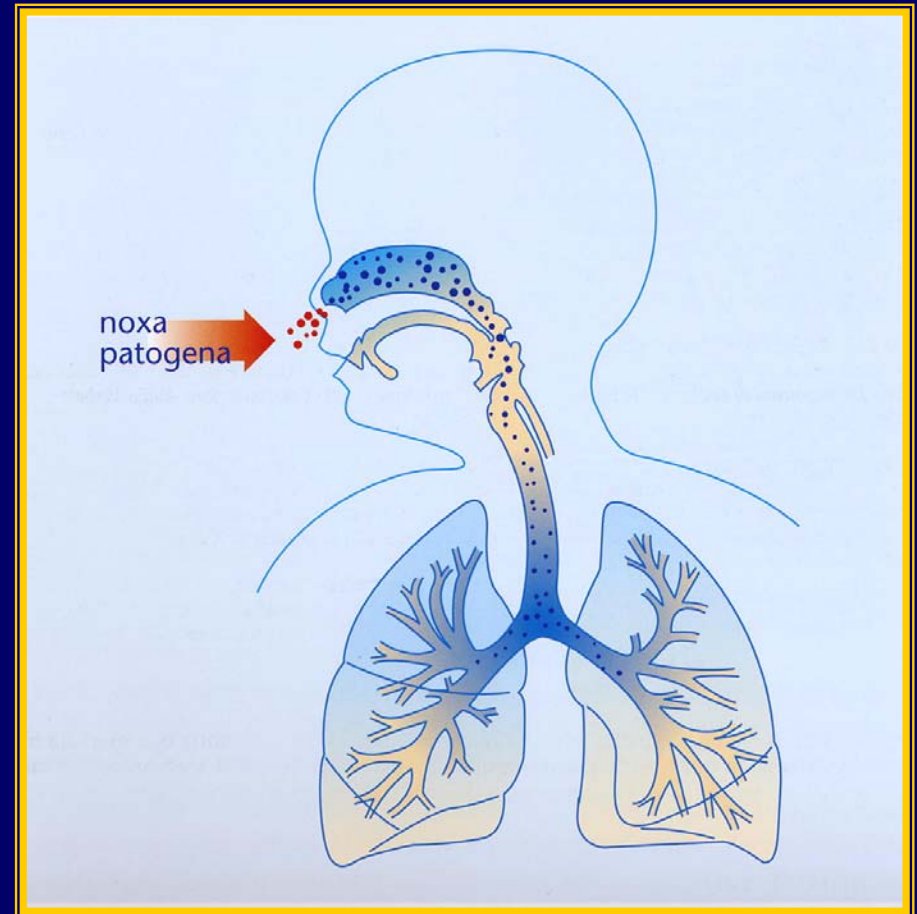
*I più recenti anti H1
di II generazione
sono in grado di
ridurre
l'espressione del
fattore di
trascrizione NF-κB*



RAPPORTI TRA RINITE ED ASMA

Evidenze epidemiologiche

- **La prevalenza dell'asma è aumentata nella rinite allergica e non allergica**
- **La rinite è quasi sempre presente insieme all'asma**
- **La rinite può essere fattore di rischio per l'asma**
- **L'iperreattività bronchiale aspecifica è aumentata nella rinite perenne**



Rhinitis and asthma: Evidence for respiratory system integration

Alkis Togias et al. - J Allergy Clin Immunol 2003;111:1171-83

Sindrome allergica respiratoria cronica

- **I soggetti che hanno solo rinite allergica sono ad un livello basso dello spettro di severità della sindrome. Non hanno evidenza di patologia bronchiale, ma le loro grosse vie aeree mostrano cambiamenti patologici simili a quelli dei pazienti con asma lieve.**
- **In un'espressione più severa della sindrome, la rinite è più consistente ed è clinicamente evidente l'asma.**
- **La severità dell'asma e della rinite segue un percorso parallelo correlato alla severità della sindrome allergica respiratoria cronica.**

Dermatite atopica

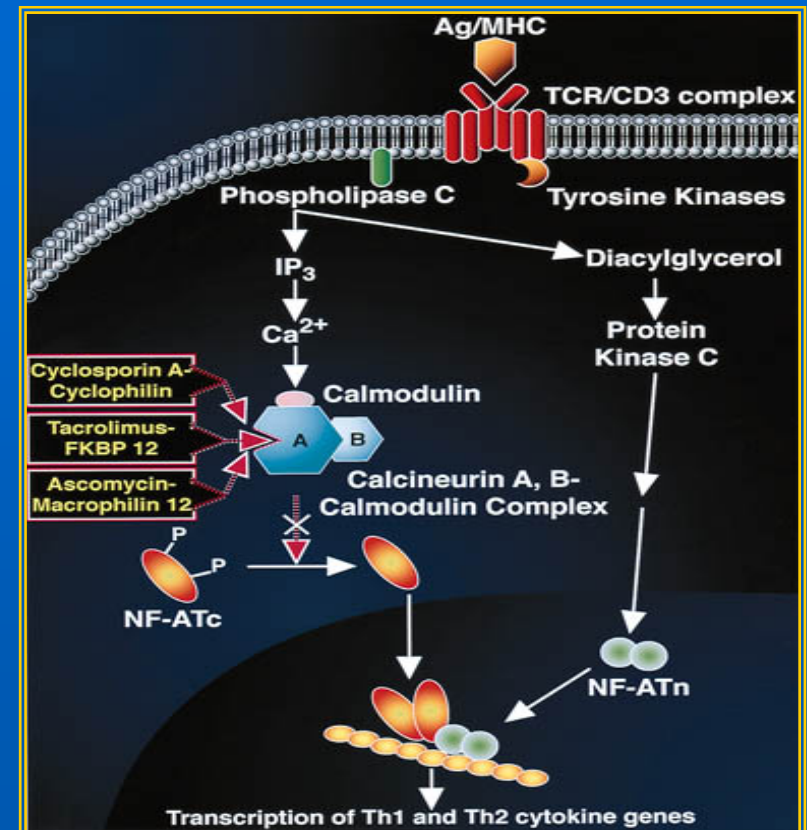
Terapia farmacologica

Leung YM - JACI 2000;105:860-76

Inibitori della calcineurina (tacrolimus, pimecrolimus)

Sono dei profarmaci che, legandosi ad una immunofillina, formano un complesso in grado di bloccare la calmodulina, con susseguente inibizione della defosforilizzazione della NF-ATc (nuclear factor di cellule T attivate), che, non potendo più entrare nel nucleo, non può legarsi ai promoter di alcuni geni (IL-2, IL-3, IL-4 e TNF- α).

Non si verifica, quindi, la reazione immunologica ad una sostanza estranea.



Dermatite atopica

Terapia farmacologica

Gupta AK et al - JEADV 2002; 16:100-114

TACROLIMUS: effetti immunomodulatori

- ◆ **Inibisce l'adesione delle mastcellule**
- ◆ **Inibisce il rilascio di mediatori da mastcellule e basofili**
- ◆ **Riduce l'espressione di ICAM-1 ed E-selectina**
- ◆ **Downregola l'espressione del recettore per l'IL-8 e del recettore FcεRI sulle cellule di Langherans**
- ◆ **Upregola il recettore per l'IL-10 nelle zone con lesioni acute della DA**
- ◆ **Puo' inattivare le cellule di Langherans, contrariamente ai CST che inducono queste cellule ad emigrare fuori dallo strato cutaneo**
- ◆ **Ha proprieta' antifungine (Malassentia furfur)**

Dermatite atopica

Terapia farmacologica

Gupta AK et al - JEADV 2002; 16:100-114

Inibitori della calcineurina

- ◆ **Tacrolimus e Pimecrolimus sono efficaci rispettivamente nel controllo della DA moderata-grave e lieve moderata resistente ai comuni trattamenti**
- ◆ **Entrambi hanno un ridotto assorbimento; in particolare il pimecrolimus in rapporto alla sua alta lipofilia (20 volte più del Tacrolimus)**
- ◆ **Possono essere utilizzati b.i.d., sia nella terapia acuta della DA che in quella di mantenimento**
- ◆ **Durata del trattamento: in base alla risposta clinica**
- ◆ **Eta' consigliata: pimecrolimus >3 mesi, tacrolimus >2 anni**

Dermatite atopica

Terapia farmacologica

Gupta AK et al - JEADV 2002; 16:100-114

Inibitori della calcineurina

- ◆ **Non inducono effetti locali indesiderati; quello più importante, transitorio, segnalato al momento, è il bruciore**
- ◆ **Si possono utilizzare in zone a rischio (volto, regioni periorbitarie, inguine, ascelle)**
- ◆ **Non determinano un aumento delle infezioni sistemiche; tendono anzi a ridurre, per trattamenti prolungati, il rischio di colonizzazione da Stafilococco. Il Tacrolimus, inoltre, presenta anche attività antimicotica**

Dermatite atopica

Terapia farmacologica

Gupta AK et al - JEADV 2002; 16:100-114

Inibitori della calcineurina

- ◆ **Non sembrano in grado di indurre immunodepressione sistemica**
- ◆ **Non vanno usati se esiste una infezione della cute, specie virale, in atto**
- ◆ **In rapporto al loro impiego è necessario proteggere la cute dall'azione della luce solare (ipotetico rischio di neoplasie cutanee)**

Dermatite atopica

Terapia farmacologica

Leung DYM et al - JACI 2003;111:S805-812

GLI INIBITORI DELLA CALCINEURINA SONO DA PREFERIRE AI CST QUANDO:

- ◆ **Si verifica una cattiva risposta ai CST specie se esiste una colonizzazione cutanea da stafilococchi produttori di superantigeni**
- ◆ **Esiste una corticofobia**
- ◆ **Occorre trattare un'estesa dermatite del volto e del collo, laddove sono inefficaci i corticosteroidi a bassa potenza, per non incorrere nel rischio di atrofia cutanea o di effetti collaterali sistemici (inibizione dell'HPA)**