

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

CITOLOGIA NASALE

La citologia nasale
Un adolescente con polmoniti ricorrenti

Sindrome polline-alimenti, rinite allergica e asma
stagionale in età pediatrica: una relazione complessa



INDICE

Editoriale

View point

Francesca Santamaria

La citologia nasale

Nasal cytology

Matteo Gelardi, Massimo Landi

Un adolescente con polmoniti ricorrenti

An adolescent with recurrent pneumonia

Emilia Cirillo, Roberta Romano, Giovanni Galasso,
Giuliana Giardino, Vera Gallo, Carmine Mollica,
Claudio Pignatai

Sindrome polline-alimenti, rinite allergica e asma stagionale in età pediatrica: una relazione complessa

Pollen-food syndrome, seasonal allergic rhinoconjunctivitis and asthma in childhood: a complex link

Carla Mastroianni, Marilena Garrubba, Chiara Greco,
Carlotta Povesi-Dascola, Dora Di Mauro,
Carlo Caffarelli

Pneumologia Pediatria

Volume 16, n. 61 - marzo 2016

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)
Luigi Terracciano (Milano)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)
Filippo Bernardi (Bologna)
Alfredo Boccaccino (Misurina)
Attilio L. Boner (Verona)
Mario Canciani (Udine)
Carlo Capristo (Napoli)
Fabio Cardinale (Bari)
Salvatore Cazzato (Bologna)
Renato Cutrera (Roma)
Fernando M. de Benedictis (Ancona)
Fulvio Esposito (Napoli)
Mario La Rosa (Catania)
Massimo Landi (Torino)
Gianluigi Marseglia (Pavia)
Fabio Midulla (Roma)
Luigi Nespoli (Varese)
Giorgio L. Piacentini (Verona)
Giovanni A. Rossi (Genova)
Giancarlo Tancredi (Roma)
Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore
Via Cisterna dell'Olio 6b
80134 Napoli
e-mail: editore@gianninispa.it
www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi
Srl
e-mail: info@centercongressi.com
Napoli

Realizzazione Editoriale e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli
SpA
Napoli

© Copyright 2015 by SIMRI
Finito di stampare nel mese di febbraio 2016

Informazioni per gli autori e norme per la preparazione per gli articoli

La Rivista pubblica contributi redatti in forma di editoriali, articoli d'aggiornamento, articoli originali, casi clinici, lettere al Direttore, recensioni (da libri, lavori, congressi), relativi a problemi pneumologici e allergologici del bambino. I contributi devono essere inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra Rivista, ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca. Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini. La redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

NORME EDITORIALI GENERALI

Il **testo** in lingua italiana, deve essere materialmente digitato col programma Microsoft Word® 2004 e successivi (per Mac OS X e Windows) e corredato di:

- (1) nome, cognome e affiliazione degli Autori, evidenziando per ciascun autore l'affiliazione in apice con numeri cardinali;
- (2) titolo del lavoro in italiano va scritto in grassetto, quello in inglese in corsivo grassetto;
- (3) Il riassunto va scritto in italiano; le parole chiave, invece, in italiano e in inglese (la somma delle battute, spazi inclusi, non deve superare i 1.700 caratteri, comprendendo in esse anche le parole chiave);
- (4) nome, cognome, ed e-mail dell'Autore referente per la corrispondenza;
- (5) bibliografia completa con voci numerate progressivamente con richiami univoci nel testo tra parentesi tonde;
- (6) Le tabelle e le figure integrate da disdascalie e legende vanno numerate ed indicate nel testo progressivamente.

Il testo va preparato secondo le norme internazionali (Vancouver system) per garantire l'uniformità di presentazione (BMJ 1991; 302: 338-341). È dunque indispensabile dopo un'introduzione, descrivere i materiali e i metodi, l'indagine statistica utilizzata, i risultati, e la discussione con una conclusione finale. Gli stessi punti vanno riportati nel riassunto.

Le quantità editoriali devono essere le seguenti:

ARTICOLO	CASO CLINICO
Al massimo 20.000 caratteri spazi inclusi esclusa la bibliografia e le tabelle	Al massimo 15.000 caratteri spazi inclusi esclusa la bibliografia e le tabelle
Al massimo 4 figure o tabelle	Al massimo 4 figure o tabelle
Al massimo 23 referenze bibliografiche	Al massimo 15 referenze bibliografiche

Le tabelle devono essere materialmente digitate in numero contenuto (evitando di presentare lo stesso dato in più forme).

Le figure vanno fornite su supporto digitale in uno dei seguenti formati: .tif, .jpg e .eps e con una risoluzione adeguata alla riproduzione in stampa (300 dpi) oppure file vettoriali generati da Adobe Illustrator®.

Sono riproducibili, benché con bassa resa qualitativa, an-

che documenti generati da Microsoft PowerPoint® e da Microsoft Word®. Al contrario, non sono utilizzabili in alcun modo le immagini generate da CorelDRAW®.

Le dimensioni massime da rispettare per tabelle e figure sono:

Centimetri 8X6; Centimetri 8X11,5 (in verticale); Centimetri 16X11,5 (in orizzontale)

La Redazione si riserva di rifiutare il materiale iconografico ritenuto tecnicamente non idoneo.

La bibliografia va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri cardinali tra parentesi ed elencate nell'ordine in cui sono state citate. Se gli autori sono fino a tre si riportano tutti; se sono quattro o più si riportano solo i primi tre seguiti da "et al."

Esempi di come citare la bibliografia:

ARTICOLI E RIVISTE

1) Zonana J, Sarfarazi M, Thomas NST, et al. *Improved definition of carrier status in X-linked hypohydrotic ectodermal dysplasia by use of restriction fragment length polymorphism-based linkage analysis*. J Pediatr 1989; 114: 392-395.

LIBRI

2) Smith DW. *Recognizable patterns of human malformation*. Third Edition. Philadelphia: WB Saunders Co. 1982.

CAPITOLI DI LIBRI O ATTI DI CONGRESSI

3) Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty*. In: Conly J, Dickinson JT, (eds). "Plastic and reconstructive surgery of the face and neck". New York, NY: Grune and Stratton 1972: 84-95.

Ringraziamenti, indicazioni di grant o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia. Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure devono conformarsi agli standard riportati in "Scienze" (1954; 120: 1078). I farmaci vanno indicati col nome del principio attivo.

I Lavori vanno inviati a:

Center Comunicazione e congressi all'indirizzo

email: redazionePP_SIMRI@centercongressi.com.

QUESITI DI NATURA SCIENTIFICA VANNO INDIRIZZATI:

Dott.ssa Francesca Santamaria

e-mail: santamar@unina.it

RICHIESTA ESTRATTI

L'Editore si impegna a fornire agli Autori che ne facciano richiesta un pdf del proprio Articolo.

ABBONAMENTI

Pneumologia Pediatrica è trimestrale. Viene inviata gratuitamente a tutti i soci della Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili; i prezzi di abbonamento annuo per i non soci sono i seguenti:

Italia ed Estero: € 72,00; singolo fascicolo: € 20,00.

La decisione di dedicare il fascicolo attuale di *Pneumologia Pediatrica* prevalentemente alla citologia nasale è derivata da una duplice riflessione: la prima, che la citologia nasale è di grande interesse per chi si occupa di bambini ed adolescenti con problemi delle vie aeree, la seconda è che il corso organizzato su questo argomento durante l'ultimo convegno della Società Italiana di Malattie Respiratorie Infantili è stato ottimamente frequentato ed ha riscontrato grande successo tra i partecipanti. Massimo Landi e Matteo Gelardi ci riassumono questo mese nella rivista quanto hanno presentato al corso. Attraverso la citologia nasale, in base al tipo di cellule presenti nella mucosa nasale, si possono distinguere le riniti infiammatorie da quelle non infiammatorie, e si può valutare la gravità della rinite e controllare la risposta al trattamento. Attraverso la lettura del nostro fascicolo gli Allergologi, gli Pneumologi, ed i Pediatri anche generalisti che non hanno avuto la fortuna di partecipare in prima persona ad un corso interattivo sulla citologia nasale riusciranno ad acquisire le basi teoriche della moderna citologia e della corretta metodologia, e sotto la guida degli autori miglioreranno la loro capacità di riconoscimento e di interpretazione della citologia nel corso delle diverse patologie.

Concludono il numero due Casi Clinici che abbiamo trovato di grande interesse per i nostri lettori. L'uno affronta un problema di allergologia alimentare: i colleghi di Parma ci orientano nel difficile cammino della "sindrome polline-alimenti" con la descrizione del decorso clinico di due soggetti seguiti in accordo alle raccomandazioni diagnostico-terapeutiche più attuali. L'altro, più strettamente pneumologico, ci ricorda che la diagnosi tardiva, e il conseguente ritardato inizio di trattamento sia della malattia polmonare ricorrente sia, eventualmente, del deficit immunitario sottostante possono influenzare in maniera negativa il decorso clinico dei pazienti affetti. Segni e sintomi clinici respiratori cronici o ricorrenti sono di certo un campanello d'allarme per individuare malattie genetiche anche molto serie, da non sottovalutare nella diagnosi differenziale delle polmoniti ricorrenti a tutte le età.

Buona lettura!

Francesca Santamaria

e-mail: santamar@unina.it

La citologia nasale

Nasal cytology

Matteo Gelardi¹, Massimo Landi²

¹ UOS di Rinologia, Azienda Ospedaliera Policlinico-Universitario, Bari

² Pediatria di famiglia Torino, collaboratore di Ricerca presso Unità di Ricerca di Pneumologia e Allergologia Pediatrica (PAP), Istituto di Biomedicina e Immunologia Molecolare (IBIM), Consiglio Nazionale delle Ricerche, Palermo

Corrispondenza: Massimo Landi email: landi@alma.it

Riassunto La citologia nasale è uno strumento diagnostico molto utile in ambito rinologico, essendo in grado di rilevare le modificazioni cellulari dovute a stimoli sia irritativi (chimici o fisici), sia infiammatori. In questi ultimi anni la citologia nasale ha permesso di identificare nuove entità nosologiche, denominate riniti cellulari, come la rinite non allergica con eosinofili (NARES), la rinite non allergica con mastociti (NARMA), la rinite non allergica con neutrofili (NARNE) e la rinite non allergica con eosinofili e mastociti (NARESMA). Il rinocitogramma è in grado di distinguere le diverse forme di rinite allergica e non (il termine vasomotorio è comprensivo di entrambe le forme) e può suggerire il trattamento adeguato (farmaci o immunoterapia). La tecnica è facile da eseguire (*nasal scraping*, successiva colorazione con May-Grunwald-Giemsa e lettura con microscopio ottico) ed è quindi particolarmente adatta per i bambini. Tale considerazione suggerisce l'utilità di un uso sistematico della citologia nasale nella diagnostica dei disturbi nasali in pediatria, al fine di raggiungere una diagnosi corretta ed impostare un approccio terapeutico razionale; infatti, questi due elementi sono fondamentali per evitare complicazioni e per migliorare la qualità di vita del piccolo paziente.

Parole chiave: Citologia nasale, rinite allergica, riniti cellulari, riniti sovrapposte.

Key words: Nasal cytology, allergic rhinitis, cellular rhinitis, overlapped rhinitis.

IL RAZIONALE DELLA CITOLOGIA NASALE

Da circa un secolo la citologia nasale costituisce oggetto di interesse in ambito sia clinico sia scientifico. La citologia nasale nasce infatti alla fine dell'800, quando H. Gollash nel 1889 interpretò i numerosi eosinofili presenti nel secreto nasale di un paziente affetto da asma bronchiale come elementi importanti nella patogenesi di questa malattia (1). Ma il vero impulso alla citodiagnostica nasale si ebbe nel 1927 dalla segnalazione di C. Eyermann, che rilevò la presenza di granulociti eosinofili nelle secrezioni nasali di pazienti allergici e ne sottolineò l'importanza diagnostica (2). Da allora, infatti, grande importanza si attribuisce al riconoscimento di specifici citotipi nelle diverse patologie nasali (3, 4). Pertanto, la citologia nasale rappresenta uno strumento molto utile, di facile attuazione e non invasivo per la diagnosi delle rinopatie di tipo sia vasomotorio, sia infettivo o irritativo, essendo in grado di rilevare le modificazioni cellulari presenti a livello della mucosa nasale. Essa rappresenta, pertanto, una metodica in grado di fornire informazioni cellulari che sono veri e propri *markers* rappresentativi di diversi quadri infiammatori.

Parlando di rinopatie vasomotorie è necessario ricordare come il termine "vasomotorio" significhi semplicemente "naso ribelle" e che pertanto al suo interno si collocano le riniti sia allergiche, sia non allergiche, meglio definite come riniti "cellulari", in base al tipo di cellula presente (5, 6). Proprio nell'ambito delle riniti cellulari, la citologia nasale ha permesso, in questi ultimi anni, di identificare nuove entità nosologiche, come la rinite non allergica con eosinofili (NARES), la rinite non allergica con mastociti (NARMA), la rinite non allergica con neutrofili (NARNE) e la rinite non allergica con eosinofili e mastociti (NARESMA) (7-9). La citologia nasale consente inoltre di monitorare nel tempo il paziente, di modulare la terapia e di correlare la flogosi con la storia clinica del paziente. Pertanto, la citologia nasale permette di rilevare le variazioni cellulari di un epitelio esposto a irritazioni di tipo fisico-chimiche (10, 11),

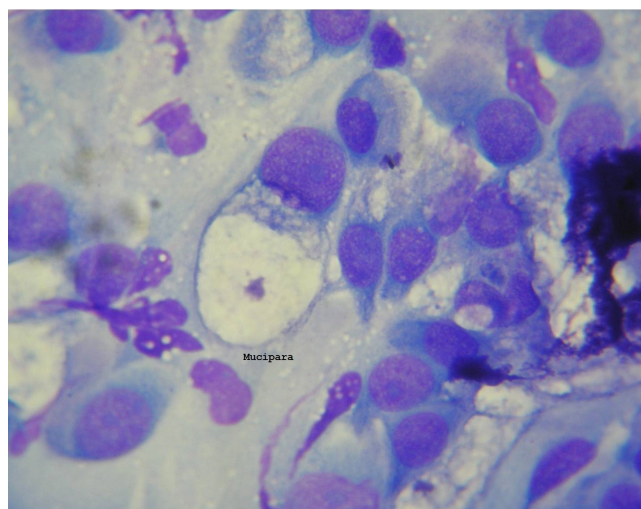
acute o croniche, o a flogosi di diversa natura (allergica, virale, batterica o fungina) (12, 13). Ad aumentare l'interesse per questa diagnostica ed a permetterne la diffusione hanno contribuito da un lato la semplicità con cui vengono realizzati i prelievi, dall'altro la scarsa invasività, che consentono l'eventuale ripetizione dell'esame, spesso necessaria nel *follow-up* delle patologie vasomotorie e nel monitoraggio dell'efficacia di alcuni trattamenti medico-chirurgici. Essendo, inoltre, una metodica semplice, sicura, non cruenta e poco costosa, presenta le caratteristiche ideali per un'applicazione ambulatoriale, da effettuare in tutte le fasce di età.

La mucosa nasale è costituita di un epitelio pseudostratificato ciliato composto di cellule ciliate, mucipare, striate e basali (figura 1).

Fig. 1. La mucosa nasale è costituita di un epitelio pseudostratificato ciliato composto di cellule ciliate (elemento cellulare più differenziato), mucipare, striate e basali.



Fig. 2. Cellula mucipara (goblet cell) con evidente presenza di mucina al suo interno.



La cellula ciliata è l'elemento cellulare più differenziato della mucosa nasale (14) ed insieme alla cellula mucipara (figura 2) costituisce la prima linea di difesa delle vie aeree (sistema muco-ciliare).

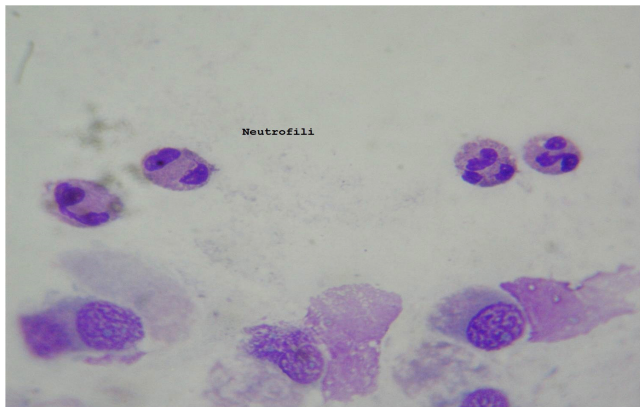
La diagnostica citologica si basa su un assioma fondamentale: la mucosa nasale, nell'individuo sano, è costituita dai quattro citotipi che normalmente compongono l'epitelio pseudostratificato ciliato precedentemente descritto e non presenta mai altri elementi cellulari tranne che sporadici neutrofili (figura 3).

Fig. 3. Esame citologico nasale normale. Sono presenti alcune cellule ciliate e rari neutrofili.



I granulociti si presentano all'osservazione microscopica con le stesse caratteristiche che hanno nel sangue periferico. Pertanto, i granulociti neutrofili presentano, nella loro forma caratteristica, un nucleo polilobato e un citoplasma con granulazioni neutrofile e qualcuna azzur-

Fig. 4. Granulociti neutrofili con il caratteristico nucleo polilobato.



a quelle dei neutrofili, che, dopo colorazione, assumono colore rosso-arancio. Come precedentemente detto, la loro presenza nella mucosa nasale ha sempre un significato patologico; possono essere infatti scarsamente presenti, come nella flogosi allergica minima persistente (15, 16), o numerosi, come nella rinite allergica (figura 5), nella NARES e nella NARESMA ed inoltre spesso possono essere anche degranulati.

Fig. 5. Eosinofili in degranulazione. Sono evidenti i granuli acidofili di colore rosso-arancione sparsi al di fuori del citoplasma.

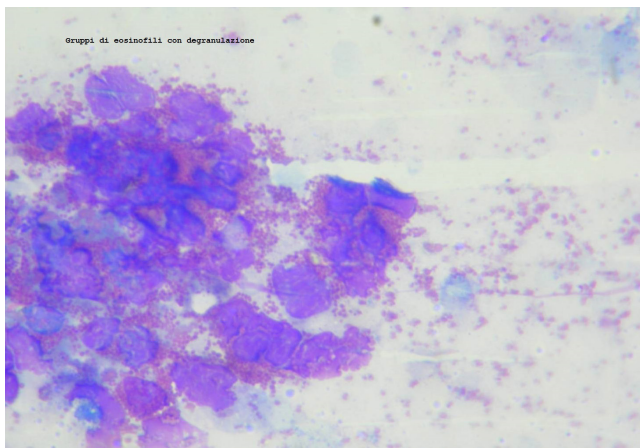
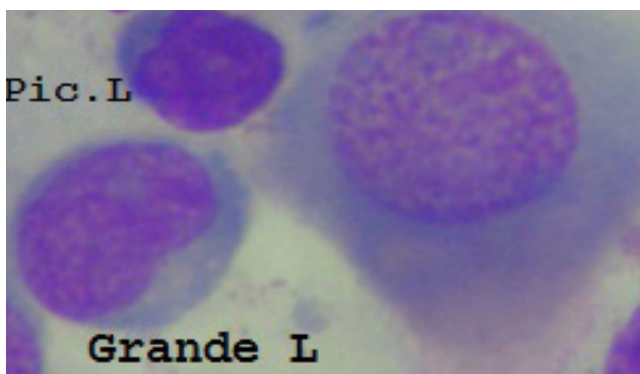


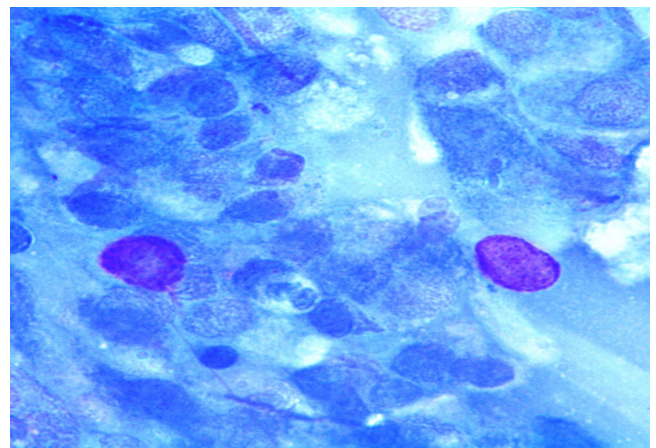
Fig. 7. Piccolo e grande linfocita con il citoplasma quasi interamente occupato dal nucleo con il caratteristico aspetto reniforme.



rofila (figura 4). Essi possono, inoltre, essere presenti nell'esame citologico normale anche in un certo numero, avendo principalmente la funzione di fagocitosi (batteri e particolato). Il loro aumento persistente deve essere monitorato, potendo rappresentare un aspetto infiammatorio della mucosa e contribuire alla persistenza dell'infiammazione mediante il rilascio di enzimi litici.

Il riscontro di eosinofili, mastcellule, batteri, spore ed ife micotiche nel rinocitogramma rappresenta un chiaro segno di patologia nasale. I granulociti eosinofili presentano classicamente un nucleo bilobato ed un citoplasma ricco di granulazioni, più grandi rispetto

Fig. 6. Mastociti con le caratteristiche granulazioni basofile di colore blu-viola.



Come gli eosinofili, anche i mastociti non sono presenti nella mucosa nasale normale. Alla microscopia ottica si presentano di colore blu-viola, con un nucleo centrale ed un citoplasma caratterizzato da granuli violacei (figura 6).

I mastociti sono responsabili della fase immediata della reazione allergica (rilascio di istamina e triptasi), caratterizzata da rinorrea acquosa e starnutazione, ed anch'essi possono essere visibili in degranulazione. I linfociti possono essere presenti nell'esame citologico nasale in quanto responsabili della risposta immunitaria (umorale e cellulo-mediata). Come nel sangue periferico, si presentano all'osservazione come grandi o piccoli linfociti (figura 7).

Fig. 8. Batteri bastoncelliformi liberi.

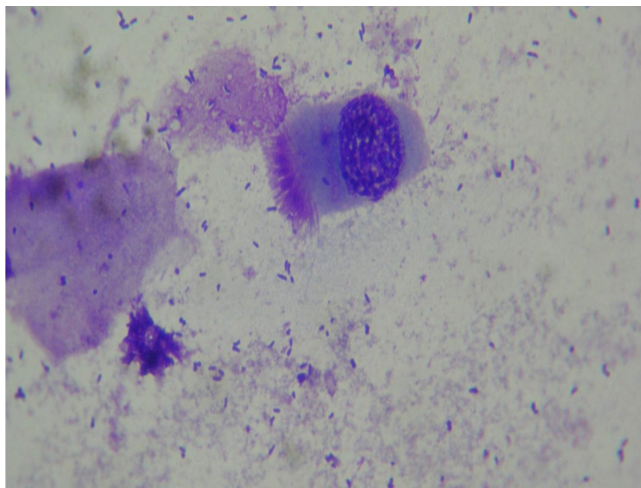


Fig. 9. Batteri cocchiformi racchiusi nel biofilm.

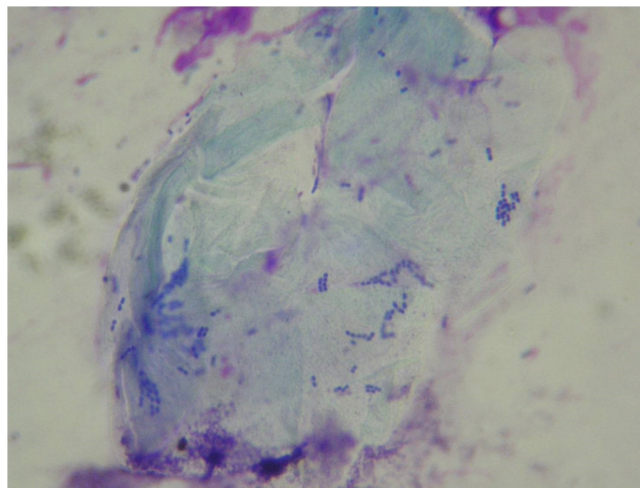
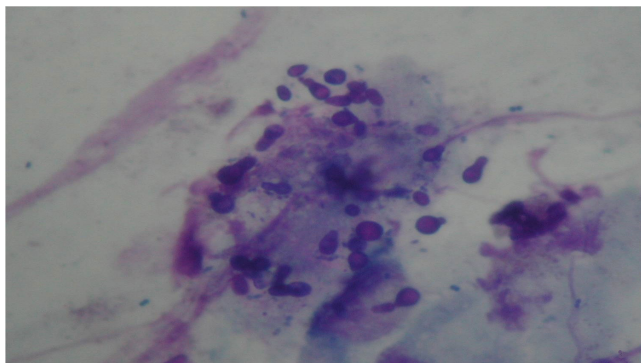


Fig. 10. Presenza di numerosi miceti con la caratteristica forma a “caciotta”.



Tra gli agenti della flogosi, i più frequentemente presenti nella mucosa nasale sono i batteri, che in genere colonizzano il vestibolo ed il rinofaringe, dove non è presente un sistema di *clearance* muco-ciliare, e che possono presentarsi all'osservazione sotto forma di elementi tondeggianti (cocchi) o a bastoncello, come i difteroidi, l'*haemophilus* o lo *pseudomonas*. Sono di frequente riscontro soprattutto in età pediatrica e possono essere visibili allo stato libero (figura 8) o raccolti in biofilm (17) (figura 9).

Il biofilm, o macchia infettiva, si presenta come una struttura di color ciano al cui inter-

no sono contenuti i batteri. Rappresenta una forma di difesa da parte dei microrganismi, che all'interno del biofilm risultano meno aggredibili dai chemioterapici. Occasionalmente sono riscontrabili miceti sotto forma di lieviti (figura 10) o di ife.

TECNICA DEL PRELIEVO CITOLOGICO, ALLESTIMENTO DEL PREPARATO ED OSSERVAZIONE AL MICROSCOPIO

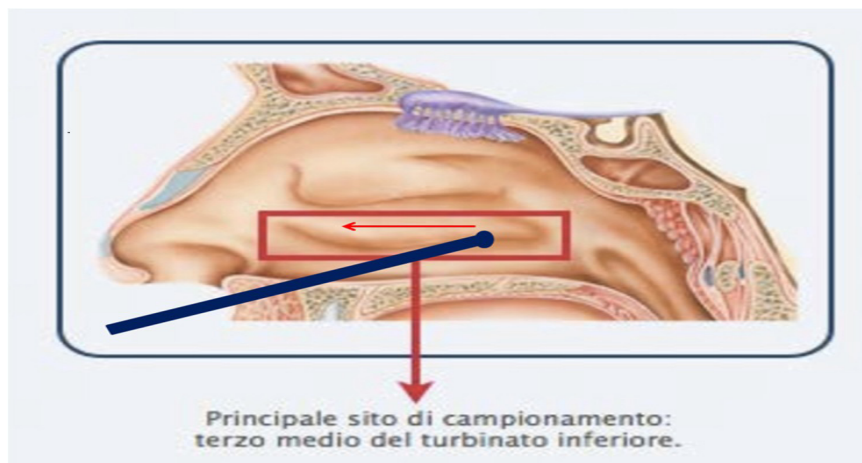
La tecnica citologica prevede i seguenti momenti:

- prelievo, detto anche campionamento;
- processazione, che comprende la fissazione e la colorazione;
- osservazione microscopica.

Il prelievo citologico consiste nella raccolta di cellule superficiali della mucosa nasale e ciò può essere effettuato sia con l'ausilio di un tampone sterile, come quello comunemente utilizzato per eseguire un tampone orofaringeo, sia con l'utilizzo di una piccola *curette* (*scraping*) in materiale plastico monouso (Rhino-probe® o meglio, in quanto prodotto italiano e meno costoso, il *Nasal Scraping*®) (18). Il campionamento va effettuato in corrispondenza della porzione media del turbinato inferiore, notoriamente sede del giusto rapporto tra cellule ciliate e mucipare (1/4 a favore delle ciliate) (figura 11).

Solitamente, nel caso di piccoli pazienti, si preferisce il tampone nasale allo *scraping* in quanto più agevole e meno fastidioso, riservando lo *scraping* ai pazienti più collaboranti. Il campionamento va effettuato sempre sotto attenta visione, in rinoscopia anteriore, per mezzo di uno *speculum* nasale e di una buona illuminazione. Come già precisato, non essendo una metodica cruenta, non richiede alcun tipo di anestesia. Una volta effettuato il campionamento, il materiale cellulare viene disteso su un vetrino portaoggetti, fissato mediante asciugatura all'aria

Fig. 11. *Tecnica del prelievo: lieve pressione e scorrimento in senso postero-anteriore con il nasal scraping (o con spatola nel caso del brushing) sulla superficie mediale del turbinato inferiore.*



e successivamente colorato secondo il metodo di May-Grunwald-Giemsa (MGG). Tale metodo di colorazione è quello solitamente utilizzato, in quanto in grado di colorare tutte le componenti cellulari della mucosa nasale, le cellule dell'immunoflogosi (neutrofili, eosinofili, linfociti e mastcellule), i batteri, le spore micotiche e le ife fungine. La tecnica di colorazione richiede un tempo di circa 30', anche se oggi sono disponibili sistemi di colorazione rapida (MGG QUICK STAIN – Bio-Optica® – Milano –

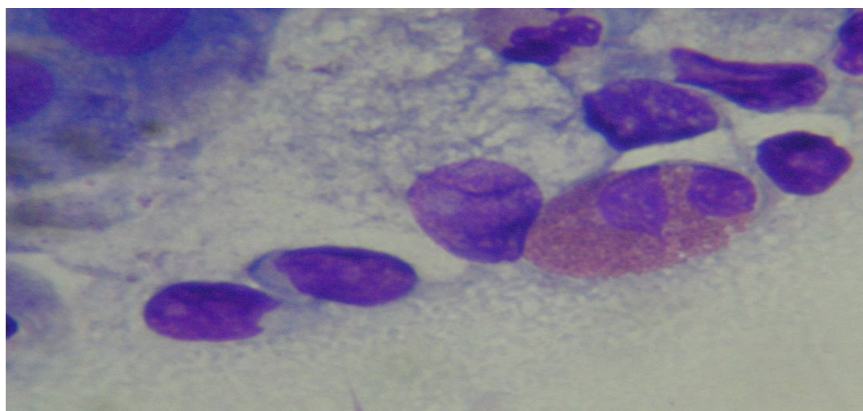
Italia) che, in un tempo estremamente breve (20-30"), permettono una buona colorazione cellulare.

L'osservazione del vetrino viene effettuata mediante l'utilizzo di un comune microscopio ottico che sia provvisto di obiettivo capace di ingrandire sino a 1000X. Per l'analisi del rinocitogramma si procede con una lettura per campi (non meno di 50), al fine di reperire gli elementi cellulari importanti per la diagnosi (eosinofili, mastcellule, neutrofili, batteri, spore ed altri), calcolando al termine della lettura la percentuale di essi (18-19).

RINITE ALLERGICA

Il paziente affetto da rinite allergica (RA), stagionale o perenne, se stimolato naturalmente o mediante test di provocazione nasale specifico, sviluppa una risposta nasale immediata, cosiddetta *early phase*, ed una tardiva, denominata *late phase* (20, 21). Dal punto di vista microscopico, tali risposte sono sempre caratterizzate da una infiltrazione mucosa di cellule immunoflogistiche (eosinofili, mastcellule, neutrofili e linfociti), che in seguito al rilascio di numerosi mediatori chimici sono causa dei principali sintomi che caratterizzano la malattia IgE-mediata, come prurito, congestione nasale, rinorrea, starnutazione, lacrimazione ed altri sintomi. Quando l'esposizione allergenica è di bassa intensità, ma persistente nel tempo (come è tipico

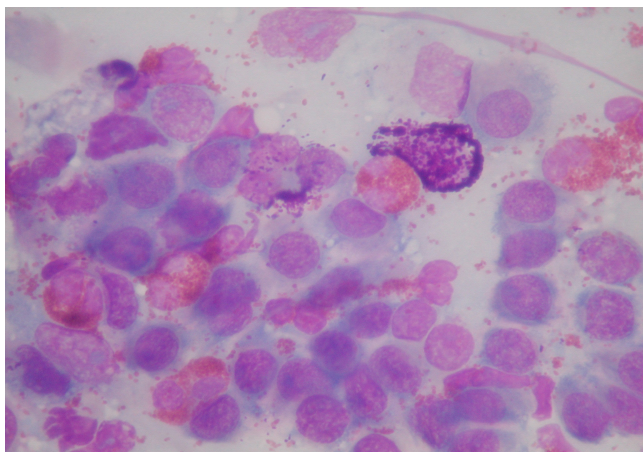
Fig. 12. *Quadro classico di flogosi allergica minima persistente, con rari neutrofili ed un eosinofilo.*



delle riniti perenni), ad esempio da dermatofagoidi, si realizza quella condizione cellulare definita "flogosi minima persistente" (15, 16), caratterizzata da una persistente infiltrazione di neutrofili e, solo in minima parte, di eosinofili (figura 12).

Raramente si riscontrano mastcellule ed importanti segni di degranulazione eosinofilo-mastocitaria, che si traduce clinicamente in una sintomatologia sub-cronica

Fig. 13. *Tipico quadro citologico di rinite allergica, con numerosi eosinofili in parte degranulati ed alcuni mastociti.*



che contraddistingue i pazienti affetti da queste forme perenni, dove i sintomi dominanti sono l'ostruzione nasale e la rinorrea mucosa. Alcune differenze si sono tuttavia riscontrate monitorando nel tempo i pazienti allergici agli acari: la componente eosinofila aumenta nel mese di aprile e di ottobre, periodi in cui gli acari hanno un incremento della replicazione (22). Nelle forme di RA stagionale, il rinocitogramma potrà modificarsi a seconda se il paziente verrà esaminato durante oppure al di fuori del periodo pollinico; nella prima condizione il paziente presenterà tutti i segni clinici della malattia e la citologia nasale sarà caratterizzata da neutrofili, linfociti, eosinofili e mastcellule, in gran parte degranulati (figura 13).

Di converso, se valutato al di fuori della stagionalità, presenterà chiaramente un “silenzio” sia clinico sia citologico, in particolare se saranno trascorsi più di trenta giorni dal termine della pollinazione. In questi casi, per una diagnosi di certezza occorrerà avvalersi o del test di provocazione nasale con allergene specifico oppure, ancor meglio, rimandare lo studio citologico al periodo di massima pollinazione dell'allergene sospetto. Sempre nell'ambito delle riniti allergiche, un dato interessante è emerso nel corso di un nostro studio nel quale è stato rilevato che i soggetti con rinite perenne e i pollinosici monosensibili presentano aspetti differenti per quanto riguarda sia la concentrazione delle cellule immunoflogistiche, sia i valori di resistenza nasale allo studio rinomanometrico (23). In particolare, i pollinosici hanno mostrato livelli più elevati di infiltrazione di cellule immunoflogistiche (eosinofili, neutrofili e mastcellule) ed un maggior livello di resistenze nasali. Oltre alle differenze nella tipologia cellulare, si sono riscontrate variazioni riguardanti il grado di degranolazione eosinofilo-mastocitaria, che variava a seconda del tipo di polline interessato (graminacee, parietaria, cipresso o olivo), con un maggior grado di degranolazione per i pollini appartenenti alla famiglia delle graminacee.

RINITI CELLULARI (NARNE, NARES, NARMA E NARESMA)

Nella famiglia delle riniti vasomotorie occupano un ruolo importante, oltre alla sopra citata rinite allergica, le riniti cellulari, denominate in base al tipo cellulare predominante. La caratteristica di queste riniti, nella loro forma “pura”, è di non presentare cutipositività o IgE

Fig. 14. *Quadro di NARES con massiccia componente di eosinofili in gran parte in degranolazione.*

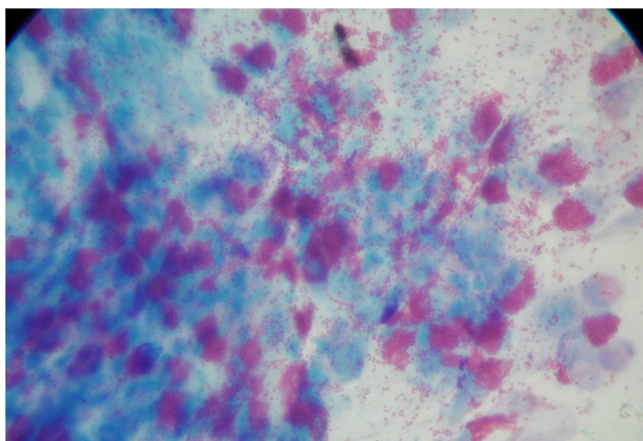


Fig. 15. *Quadro citologico di NARESMA con importante componente eosinofila e mastocitaria.*

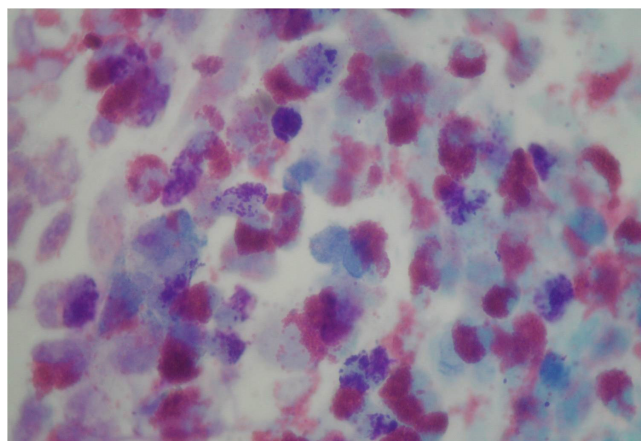


Fig.16. Esempio di NARMA con presenza della sola componente mastocitaria.

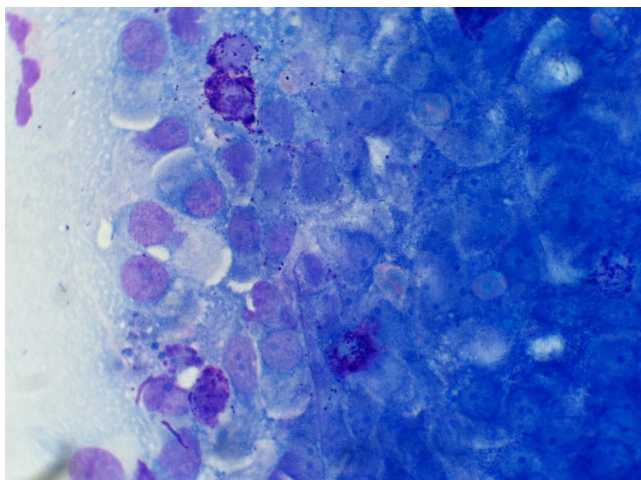
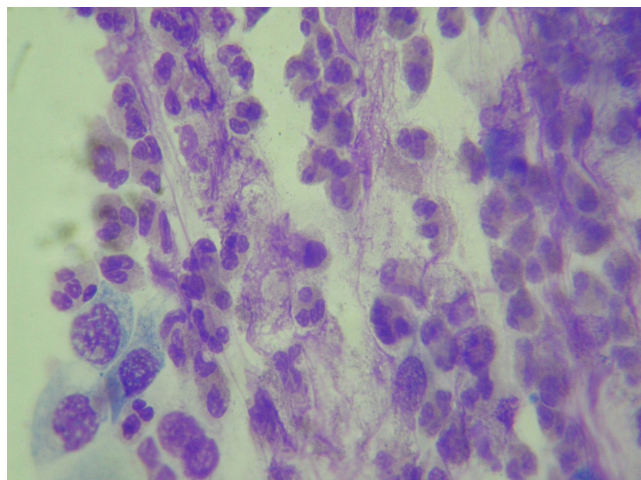


Fig. 17. La presenza di numerosi neutrofili con assenza di batteri rappresenta il quadro tipico della rinite cellulare di tipo neutrofilo (NARNE).



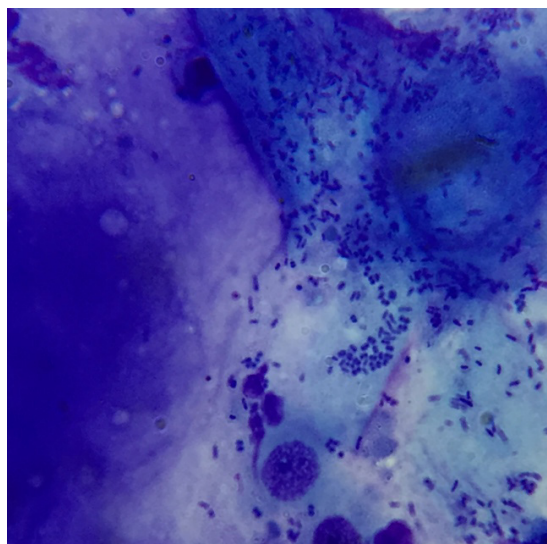
specifiche circolanti per allergeni inalanti. La più nota ed anche la prima descritta è la NARES (*Non Allergic Rhinitis Eosinophilic Syndrome*) (6). In questa forma cellulare, la presenza di granulociti eosinofili è non solo predominante, ma massivamente presente con espressione persino superiore rispetto alla rinite stagionale (figura 14).

Nella NARESMA (*Non Allergic Rhinitis Eosinophilic Mastcell Sindrome*) alla importante presenza eosinofila si aggiunge la componente mastocitaria (figura 15) (7).

Nella NARMA (*Non Allergic Rhinitis Mastcell*) è predominante la componente mastocitaria (figura 16), mentre nella NARNE lo è quella neutrofila (figura 17). Queste forme rappresentano un disturbo cronico progressivo, con sintomatologia intensa, e possono provocare complicanze locali, come otiti e rinosinusiti, o respiratorie, come asma e sindrome rino-bronchiale, e nel tempo evolvere verso la poliposi (24, 25). Poco si conosce della patogenesi di queste forme, che come detto non riconoscono una componente allergica sistemica. Da qualche anno alcuni studi si sono focalizzati sulla presenza di IgE specifiche locali, raggruppando così queste forme nell'entità nosologica delle LAR (*Local Allergic Rhinitis*) (26). Tuttavia, allo stato rimangono ancora molti punti da chiarire su questo aspetto. Al di là della classificazione patogenetica, la citologia nasale rappresenta un *marker* di presenza cellulare: evidenziare la presenza o meno di componenti cellulari specifiche consente una terapia adeguata cellulo-mirata.

RINITI INFETTIVE ED INFIAMMATORIE

Fig. 18. Batteri bastoncelliformi e cocchi liberi ed in biofilm.



Le riniti infettive possono essere di natura batterica, virale o meno frequentemente micotica. Da un punto di vista microscopico, nelle forme batteriche avremo la presenza di batteri in campo libero o racchiusi in biofilm (17, 27, 28) (figura 18) e di numerosi neutrofili, talvolta in attività macrofagica (figura 19), con in genere una diminuzione delle cellule ciliate.

Le riniti virali sono caratterizzate, da un punto di vista microscopico, dalla presenza di linfociti e da un danno delle cellule ciliate (ciliocitoftoria), con addensamento della cromatina nucleare e comparsa di corpi inclusi e talvolta polinucleazioni (29) (Figura 20).

Le riniti micotiche da alternaria, *aspergillus*

Fig. 19. Granulocita neutrofilo in fase di fagocitosi di alcuni batteri.

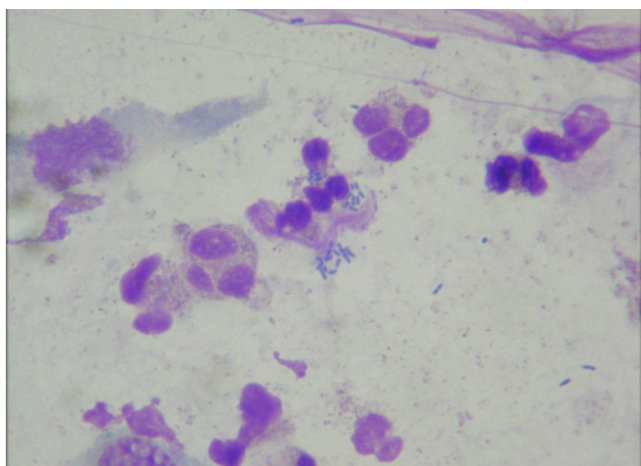


Fig. 20. Cellule ciliate con numerosi nuclei (stimolazione virale).

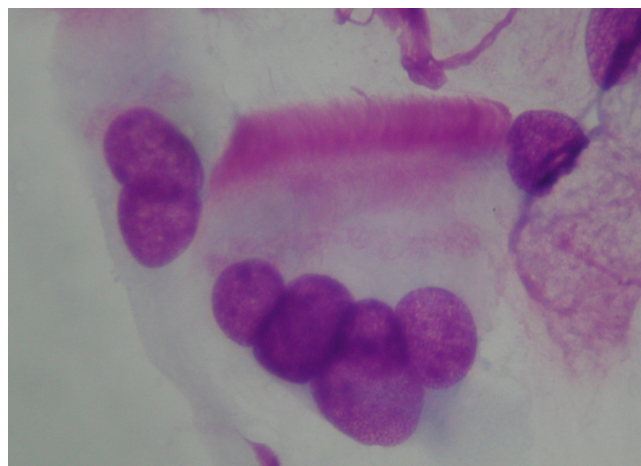


Fig. 21. Classico aspetto “tarlato” del citoplasma di alcune cellule ciliate (danno da spore).

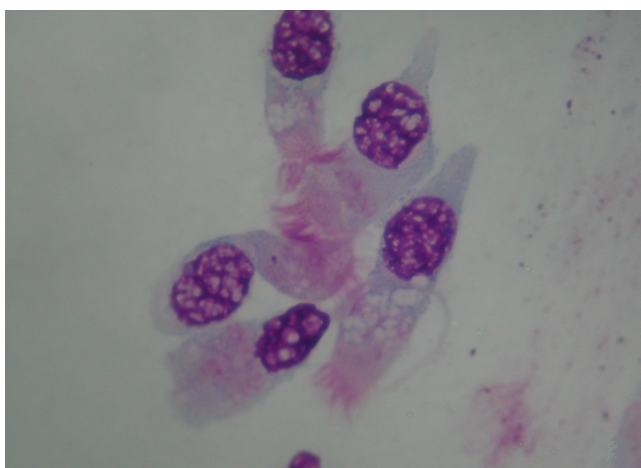
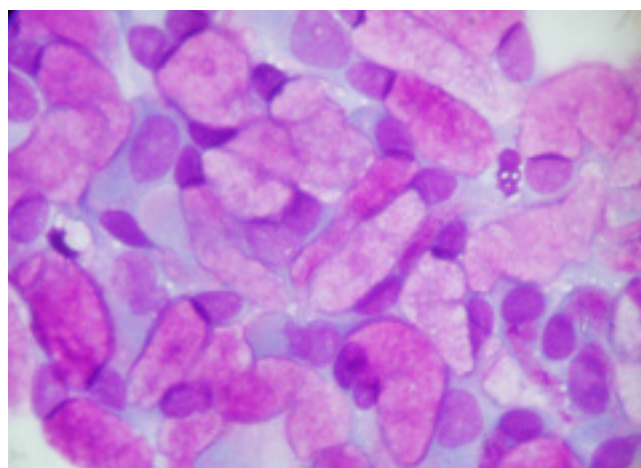


Fig. 22. Metaplasia mucipara osservabile frequentemente in corso di “stress” ambientale (inquinamento, fumo).



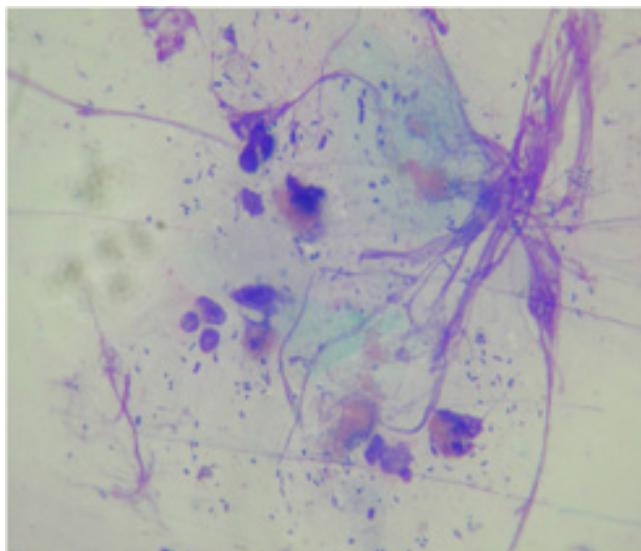
o candida non sono frequenti e possono rappresentare la spia di un deficit immunitario. Le spore possono essere visibili anche ad ingrandimenti medi ed il loro effetto patogeno sulle cellule si evidenzia soprattutto a livello dei nuclei, che presentano un aspetto “tarlato” (Figura 21). Le riniti infiammatorie sono dovute ad irritanti ambientali, prevalentemente inquinanti atmosferici e fumo di tabacco. Il quadro microscopico è caratterizzato principalmente da una metaplasia mucipara (Figura 22).

RINITI SOVRAPPOSTE

Le riniti sovrapposte rappresentano un aspetto importante dal punto di vista sia citologico sia clinico. Con tale termine si intende la sovrapposizione di due entità, per esempio una rinite allergica ed una NARES o una NARESMA oppure una rinite infettiva con sovrapposizione allergica (Figura 23).

L'anamnesi risulta di fondamentale importanza per il corretto inquadramento di queste forme. Una sintomatologia ostruttiva persistente, al di fuori del periodo pollinico per cui il paziente risulta essere positivo, deve far pensare ad una sovrapposizione. È importante ricordare che il prelievo citologico dovrà essere eseguito al di fuori del periodo pollinico. Il mese di novembre risulta essere il migliore, da questo punto di vista, per la scarsità di allergeni pollinici presenti. La presenza di eosinofilia al di fuori del periodo pollinico confermerà la so-

Fig. 23. Quadro di sovrapposizione cellulare con presenza di batteri prevalentemente bastoncelliformi, granulociti neutrofili ed alcuni eosinofili.



vrapposizione con una rinite cellulare (9, 30, 31). Allo stesso modo, in caso di allergia agli acari, giova ricordare che in tali pazienti vi è più frequentemente una flogosi minima persistente, caratterizzata da alcuni neutrofili e pochi eosinofili. Anche in questo caso un incremento di cellule eosinofilo-mastocitarie deve far pensare ad una sovrapposizione con una rinite cellulare.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Gollash H. Fortschritte der Medizin 1889; 7: 361-365.
- (2) Eyermann C H. Nasal manifestations of allergy. Ann Otol 1927; 36: 808-815.
- (3) Hansel FK. Observation on the cytology of the secretions in allergy of the nose and paranasal sinuses. J Allergy 1934; 5: 357-366.
- (4) Bryan MP, Bryan WTK. Cytologic diagnosis in allergic disorders. Otolaryngol Clin North Am 1974; 7:637-666.
- (5) Malmberg H, Holopainen E. Nasal smear as a screening test for immediate-type nasal allergy. Allergy 1979; 34: 331-337.
- (6) Jacobs RL, Freedman PM, Boswell RN. Non-allergic rhinitis with eosinophilia (NARES syndrome): clinical and immunologic presentation. J Allergy Clin Immunol 1981; 67: 253-257.
- (7) Gelardi M, Maselli Del Giudice A, Fiorella M.L et al. Non-allergic rhinitis with eosinophils and mast cells (NARESMA) constitutes a new severe nasal disorder. Int Journal Immunopathol Pharmacol 2008; 23: 325-331.
- (8) Connell JT. Nasal Mastocytosis. J Allergy 1969; 43: 182-189.
- (9) Gelardi M, Marseglia GL, Landi M, et al. Nasal cytology in children: recent avances. Italian Journal of Pediatr 2012; 38: 51.
- (10) Gluck U, Gebbers JO. Cytopathology of the nasal mucosa in smokers: a possible biomarker of air pollution? Am J Rhinol 1996; 10: 55-57.
- (11) Boysen M, Zadig E, Digerne V, et al. Nasal mucosa in workers exposed to formaldehyde: a pilot study. Br J Indust Med 1990; 47: 116-121.
- (12) Gelardi M, Tomaiuolo M, Cassano M, et al. Virology Journal 2006, 3: 6-10.
- (13) Bickmore JT. Nasal cytology in allergy and infection. Otorhinolaryngol Allergy 1978; 40: 39-46.
- (14) Gelardi M, Cassano P, Cassano M, et al. Nasal cytology: description of hyperchromatic supranuclear stria as a possible marker for the anatomical and functional integrity of the ciliated cell. Am J Rhinol 2003; 5: 263-268.
- (15) Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce GP, et al. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in asymptomatic rhinitis patients with allergy due to mites. J Allergy Clin Immunol 1995; 96: 971-979.

- (16) Ricca V, Landi M, Ferrero P, et al. Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 54-57.
- (17) Gelardi M, Passalacqua G, Fiorella ML, et al. Nasal cytology: the “infectious spot”, an expression of a morphological-chromatic biofilm. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 1105-1109.
- (18) Gelardi M. Atlas of nasal cytology. Centro Scientifico Editore – 2006.
- (19) Meltzer EO, Jalowayski AA. Nasal cytology in clinical practice. *Am J Rhinol* 1988; 2: 47-54.
- (20) Pelikan Z, Pelikan-Filipek M. Cytologic changes in the nasal secretions during the immediate nasal response. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 1103-1112.
- (21) Pelikan Z, Pelikan-Filipek M. Cytologic changes in the nasal secretions during the late nasal response. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 1068-1079.
- (22) Gelardi M, Peroni DG, Incorvaia C, et al. Seasonal changes in nasal cytology in mite-allergic patients. *J Inflamm Res* 2014; 7: 39-44.
- (23) Gelardi M, Maselli Del Giudice A, Candreva T, et al. Nasal resistance and allergic inflammation depend on allergen type. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 141: 384-389.
- (24) Gelardi M, Russo C, Fiorella ML, et al. Inflammatory cell types in nasal polyps. *Cytopathology* 2009; 21: 201-203.
- (25) Gelardi M, Iannuzzi L, Tafuri S, et al. Allergic and non-allergic rhinitis: relationship with nasal polyposis, asthma and family history. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2014; 34: 36-41.
- (26) Rondón C, Campo P, Blanca-López N, et al. More research is needed for local allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2015; 167: 99-100.
- (27) Gelardi M, Fiorella ML, Leo G, et al. Cytology in the diagnosis of rhinosinusitis. *Ped Allergy Immunol* 2007; 18: 50-52.
- (28) Ferguson BJ, Stolz DB. Demonstration of biofilm in human bacterial chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2005; 19: 452-457.
- (29) Gelardi M, Tomaiuolo M, Cassano M, et al. Epstein-barr virus induced cellular changes in nasal mucosa. *Virol J* 2006; 3: 6.
- (30) Gelardi M, Fiorella ML, Fiorella R, et al. When allergic rhinitis is not only allergic. *Am J Rhinology* 2009; 23: 312-315.
- (31) Gelardi M. “Overlapped” rhinitis: a real trap for rhinoallergologists. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2014; 46: 234-236.

Un adolescente con polmoniti ricorrenti

An adolescent with recurrent pneumonia

Emilia Cirillo¹, Roberta Romano¹, Giovanni Galasso¹, Giuliana Giardino¹, Vera Gallo¹, Carmine Mollica², Claudio Pignata¹

¹*Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli Federico II*

²*Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli Federico II*

Corrispondenza: Claudio Pignata **email:** pignata@unina.it

Riassunto Un adolescente di diciassette anni giungeva a ricovero presso la nostra struttura per approfondimento in merito a ipogammaglobulinemia e storia di infezioni respiratorie ricorrenti, tra cui otiti e polmoniti. Le tecniche radiografiche utilizzate in precedenza e poi durante il ricovero mostravano la presenza di addensamento parenchimale, bronchiectasie e bronchiolectasie. Le indagini immunologiche e i test molecolari, volti ad escludere le più comuni cause genetiche di ipogammaglobulinemia, permettevano di porre diagnosi di Immunodeficienza Comune Variabile (ICV) e di iniziare terapia sostitutiva con immunoglobuline umane. Nel nostro paziente, al momento della diagnosi, erano già presenti esiti irreversibili delle infezioni recidivanti riportate in anamnesi.

Parole chiave: immunodeficienza comune variabile, polmoniti ricorrenti, risonanza magnetica, diagnosi precoce.

Key words: common variable immunodeficiency, recurrent pneumonia, magnetic resonance, early diagnosis.

INTRODUZIONE

Per Immunodeficienza Comune Variabile (ICV) si intende un gruppo eterogeneo di patologie che hanno in comune il riscontro di bassi livelli di immunoglobuline sieriche ed alterata produzione anticorpale (1). Con una prevalenza di 1:25.000, essa colpisce maschi e femmine in egual misura, sebbene tra i bambini sia descritta una predominanza nel sesso maschile (2). L'età di esordio si colloca tipicamente tra la prima infanzia e la terza decade di vita. Si tratta di solito di casi sporadici, ma è stato identificato un 20% di pazienti con familiarità a trasmissione autosomica dominante o recessiva.

Alla base del difetto di maturazione dei linfociti B e della produzione di anticorpi c'è, nella maggior parte dei casi, un difetto intrinseco dei linfociti B, caratterizzato da alterato *signaling* del calcio o dei Toll-Like Receptor (TLR) 7 e 9 (3). In alcuni sottogruppi di pazienti è stato descritto un difetto peculiare intrinseco ai linfociti T, legato a mutazioni del gene ICOS oppure a mutazioni del recettore per il *Tumor Necrosis Factor* (TNF), a testimonianza della vasta eterogeneità genetica della patologia.

Nella maggior parte dei pazienti, i sintomi di presentazione sono da ascrivere alla carente risposta anticorpale nei confronti di batteri piogeni, con conseguente ricorrenza di infezioni batteriche a carico dell'apparato gastrointestinale e delle vie aeree. Talvolta l'esordio può essere più atipico, con linfadenopatie, malassorbimento con perdita di peso e diarrea, lesioni granulomatose a carico dei polmoni e delle stazioni linfonodali, malattie infiammatorie croniche intestinali e patologie autoimmuni, tra cui piastrinopenia autoimmune o anemia emolitica autoimmune (4). I pazienti affetti da ICV presentano un maggior rischio di linfoma, per lo più a cellule B di tipo non Hodgkin (4), e di tumori, in particolare dello stomaco (5).

In accordo con i criteri della *European Society of Immunodeficiency* (ESID), la diagnosi è ritenuta probabile in pazienti maschi o femmine con marcata riduzione di almeno due classi di immunoglobuline (IgM, IgG, IgA), con esordio dei sintomi oltre i due anni di età, assenza di isoemoagglutinine, scarsa risposta vaccinale ed esclusione di altre cause di ipogammaglobulinemia, come l'agammaglobulinemia legata al cromosoma X (XLA), la sindrome da IperIgM e le forme secondarie a malattie linfoproliferative, ad infezione congenita da rosolia, toxoplas-

sma o citomegalovirus, ad infezione da virus dell'immunodeficienza umana o all'assunzione di farmaci quali glucocorticoidi, sali d'oro e penicillamina (6). Il cardine del trattamento dell'ICV è rappresentato dalla terapia sostitutiva con immunoglobuline (Ig) da praticarsi per via endovenosa o sottocutanea.

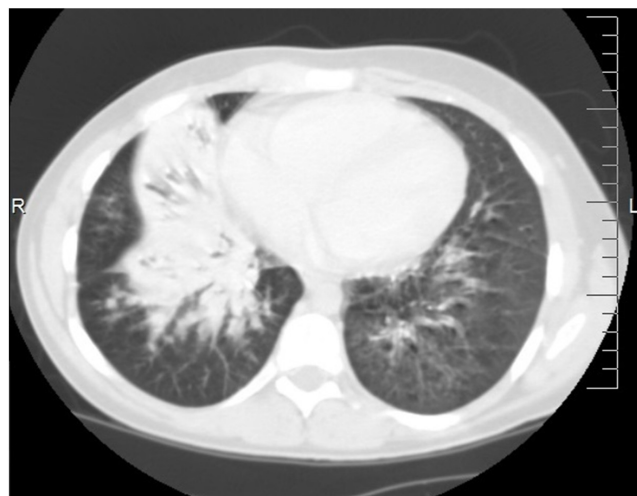
CASO CLINICO

Un ragazzo di diciassette anni giungeva alla nostra osservazione per approfondimento diagnostico in merito ad una storia di infezioni respiratorie ricorrenti delle vie aeree superiori ed inferiori, insorte a partire dalla prima infanzia. L'anamnesi familiare risultava non significativa. L'anamnesi personale patologica remota evidenziava un episodio di convulsione febbrile all'età di otto mesi e di otite media acuta purulenta all'età di quindici anni, per la quale il paziente veniva sottoposto a drenaggio timpanico bilaterale e ad intervento di adenotonsillectomia. Venivano, inoltre, riferiti tre episodi di polmonite, per i quali era sempre stata necessaria antibiotico-terapia endovenosa. Il primo di tali episodi, complicato dalla comparsa di convulsioni, si era verificato all'età di sei anni, in seguito alla somministrazione della seconda dose di vaccino trivalente anti-morbillo, parotite e rosolia, il secondo a quattordici anni, con evidenza radiografica di addensamento al lobo inferiore destro, ed il terzo a sedici anni, con un quadro tomografico di addensamento parenchimale e di bronchiectasie a carico dello stesso lobo e del lobo medio, aree sfumate di "ground glass" e linfadenomegalia bilaterale (figure 1-2).

Fig. 1. Tomografia computerizzata ad alta risoluzione del torace che evidenzia la presenza di bronchiectasie al polmone destro, aree sfumate di ground glass e linfadenomegalie bilaterali.



Fig. 2. Addensamenti polmonari nei lobi medio ed inferiore destro.

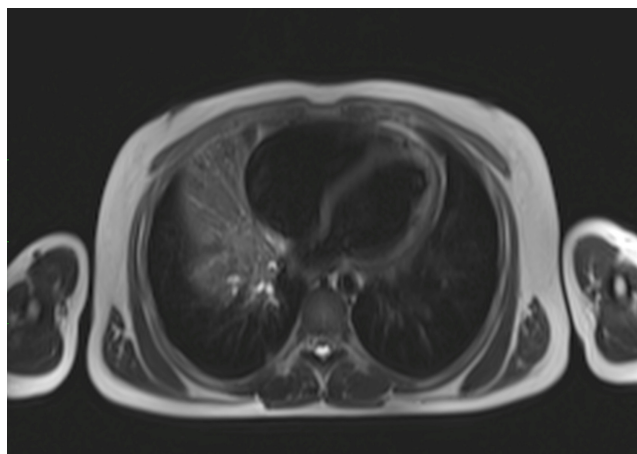


In occasione dell'ultimo episodio venivano eseguiti test del sudore, risultato negativo, e dosaggio delle immunoglobuline sieriche, che rivelava marcata riduzione delle IgG (0,07 g/l; v.n., 6,07-14,84 g/l) e delle IgA (<0,062 g/l; v.n., 0,57-3,0), con IgM nella norma (0,947 g/l; v.n., 0,23-2,81 g/l).

All'ingresso presso la nostra struttura, il paziente presentava tosse ed espettorazione. All'esame obiettivo respiratorio, si rilevavano torace a botte e discreta penetrazione dell'aria con rantoli a medie bolle in territorio basale sinistro. Inoltre, per quanto concerne l'addome, la milza e il fegato risultavano palpabili a 4 cm dall'arco costale; pertanto si praticava un'ecografia addominale, che confermava il reperto di epatosplenomegalia, in assenza di lesioni focali o alterazioni dell'ecostruttura parenchimale.

Durante il successivo *follow-up*, per il riscontro di riduzione del murmure vescicolare veniva praticata radiografia del torace in proiezione antero-posteriore e latero-laterale, che rivelava la presenza di una sfumata area di ipodiafania da impegno alveolo-interstiziale in sede pa-

Fig. 3. RM del torace senza mezzo di contrasto in cui si evidenziano addensamenti a livello dei lobi medio ed inferiore destro.



capnia. La rinoscopia, praticata per escludere la presenza di una rinosinusite, è risultata nella norma.

Dal momento che la Risonanza Magnetica (RM) del torace può rappresentare un'alternativa diagnostica alla tomografia computerizzata (TC) in pazienti pediatrici con malattia polmonare cronica (7,8), si decideva di sottoporre il paziente a RM polmonare, che evidenziava a livello dei lobi medio ed inferiore di destra la presenza di un'ampia area di consolidazione parenchimale di aspetto flogistico con broncogramma fluido per ristagno di muco nei bronchi segmentari e subsegmentari, che risultavano di calibro aumentato (reperto questo compatibile con bronchiectasie e bronchiolectasie) (figura 3).

Il paziente pertanto iniziava trattamento fisioterapico respiratorio con maschera a pressione espiratoria positiva.

Per quanto concerne l'ipogammaglobulinemia, veniva avviato un iter diagnostico differenziale volto ad escluderne le principali cause. Gli esami di laboratorio mostravano una conta di linfociti B nella norma, livelli sierici di IgE, IgA, IgG e relative sottoclassi indosabili con IgM nella norma ed isoemoagglutinine assenti. Si riscontrava, inoltre, una risposta anticorpale assente nei confronti degli antigeni vaccinali per epatite B, rosolia, morbillo e parotite. Il test di risposta proliferativa ai mitogeni risultava nella norma, mentre lo studio delle sottopopolazioni linfocitarie documentava una riduzione del numero dei linfociti B *memory* e *switched memory*. L'analisi di espressione delle proteine CD40L e CD40 alla citofluorimetria e l'analisi molecolare del gene CD40L tramite sequenziamento diretto sono risultate negative, permettendo così di escludere una sindrome da IperIgM da difetto di CD40L o CD40. Pertanto, veniva posta diagnosi di ICV ed iniziata terapia sostitutiva con immunoglobuline umane per via endovenosa alla dose di 400 mg/kg ogni 21 giorni. Nei mesi successivi si riscontrava miglioramento delle condizioni cliniche generali e riduzione significativa della tosse, ma persistenza di intolleranza allo sforzo.

DISCUSSIONE

L'ICV è considerata la forma più frequente di immunodeficienza (9, 10). Diversamente da altre forme di immunodeficienza primitiva, nel 90% dei casi non è possibile identificare un difetto genetico, per cui ad oggi la diagnosi può essere posta unicamente in termini di probabilità sulla base dei criteri elaborati dall'ESID. In singoli casi o famiglie sono state descritte rare mutazioni a carico dei geni ICOS (*inducible costimulator*), TACI (*transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand interactor*), CD19, BAFF-R (*B-cell activating factor*

ra-cardiaca destra, con emidiaframma di destra sfumato nel profilo e seni complementari oblitterati. Veniva pertanto effettuata terapia con amoxicillina-acido clavulanico.

Ai fini di un approfondimento della problematica respiratoria, è stato praticato un esame spirometrico, che mostrava una riduzione dei flussi ai bassi volumi polmonari di grado lieve-moderato, compatibile con un pattern di tipo ostruttivo (FVC, 90% del predetto; FEV₁, 83% del predetto; PEF, 68% del predetto; MEF₇₅, 71% del predetto; MEF₅₀, 67% del predetto; MEF₂₅, 41% del predetto; MMEF, 61% del predetto). Il test farmacologico di reversibilità bronchiale risultava negativo. L'emo-gasanalisi arteriosa evidenziava saturazione e pressione parziale di O₂ nella norma e normo-

receptor), CD81, CD20, CD21 ed LRBA (*lipopolysaccharide responsive beige-like anchor protein*). Mutazioni a carico del gene TACI sono state descritte nel 10% dei pazienti con ICV, ma dal momento che sono state identificate anche nell'1% della popolazione sana vengono considerate come responsabili di un effetto modificatore piuttosto che causali del fenotipo (11). Il quadro è dominato dall'interessamento dei sistemi gastrointestinale e respiratorio, con manifestazioni cliniche ad esordio in genere tra la seconda e la terza decade di vita. Si stima che si giunga alla diagnosi con un ritardo medio di 5-6 anni dall'esordio clinico, con conseguenze spesso notevoli sulle possibilità di gestione della patologia (12). Le infezioni batteriche ricorrenti rappresentano il campanello di allarme più frequente nei pazienti con ICV, la maggior parte delle quali è a carico dei polmoni e dei seni paranasali (70% dei casi) (4, 12). In tabella 1 sono riportate le manifestazioni respiratorie più frequenti in pazienti con immunodeficienza da difetto del compartimento umorale.

Tab. 1. Complicanze respiratorie delle immunodeficienze primitive da difetto del compartimento umorale.		
Complicanze non infettive	Complicanze infettive	Complicanze da infiammazione cronica
Anomalie bronchiali (bronchiectasie, assottigliamento della lamina bronchiale, atelettasie, bolle, enfisema, pneumatocele)	Otitis	Fibrosi e granuloma
Anomalie del parenchima polmonare (noduli, cavità)	Rinosinusiti	Ipertensione polmonare ed interstiziopatia polmonare
Anomalie di ventilazione (ostruttive, restrittive, miste)	Bronchiti e polmoniti	Cuore polmonare ed insufficienza respiratoria
Angioedema laringeo	Empiema ed ascessi polmonari	Allergie

La TC del torace, insieme ad altre tecniche di *imaging* e alla valutazione clinico-laboratoristica, gioca un ruolo determinante nella caratterizzazione e quantificazione della progressione del danno polmonare nei pazienti affetti. È stato riportato che l'*outcome* clinico sia nettamente migliore nei pazienti in cui il sospetto di immunodeficienza venga posto prima dell'instaurarsi di un danno polmonare irreversibile (13). Di converso, sia il ritardo diagnostico (dovuto all'eterogeneità delle manifestazioni cliniche dei pazienti affetti da ICV), sia i meccanismi fisiopatologici innescati dalla peculiare disregolazione del sistema immune rendono tali pazienti più suscettibili allo sviluppo di danno polmonare cronico rispetto a soggetti affetti da altre forme di immunodeficienza del compartimento umorale. Aghamohammadi et al hanno riportato, infatti, una maggiore incidenza e severità di episodi di polmonite ed una tendenza alla progressione della malattia polmonare nonostante un'adeguata terapia sostitutiva nei pazienti con ICV rispetto a quanto osservato in soggetti con agammaglobulinemia X-linked (13). Inoltre, la presenza di complicanze quali bronchiectasie è stata messa in relazione con una riduzione significativa della sopravvivenza a lungo termine (14). Sebbene sia stato riportato che il ritardo diagnostico sia inferiore in pazienti con più bassi livelli di IgG alla diagnosi, nel nostro paziente, nonostante i livelli di IgG quasi indosabili e la presenza di multiple infezioni batteriche, vi è stato un significativo ritardo diagnostico.

La prevenzione ed il trattamento adeguato delle infezioni mediante terapia sostitutiva con immunoglobuline, unitamente alla fisioterapia respiratoria ed eventualmente alla profilassi antibiotica, rappresentano un cardine importante della cura dei pazienti con ICV. Nel nostro paziente era purtroppo già presente, alla diagnosi, una malattia polmonare cronica caratterizzata da bronchiectasie e bronchiolectasie. Pertanto, il caso descritto suggerisce la necessità di sottoporre a *screening* per immunodeficienza tutti i pazienti con evidenti campanelli d'allarme per immunodeficienza primitiva al fine di garantire una diagnosi precoce, presupposto fonda-

mentale per una buona qualità di vita dei pazienti affetti. In particolare bisognerà pensare ad un immunodeficit non solo nel paziente con otiti, sinusiti e polmoniti ricorrenti, o affetti da infezioni ricorrenti della cute e degli organi profondi, infezioni gravi (sepsi, osteomieliti, meningiti) ma anche nei pazienti con necessità di antibioticoterapia endovena per combattere le infezioni o che hanno presentato una scarsa risposta ad antibioticoterapia protratta.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Ameratunga R, Storey P, Barker R, et al. *Application of diagnostic and treatment criteria for common variable immunodeficiency disorder*. Expert Rev Clin Immunol 2016; 12: 257-266.
- (2) Abbott KJ, Gelfand EW. *Common Variable Immunodeficiency. Diagnosis, management and treatment*. Immunol Allergy Clin N Am 2015; 35: 637-658.
- (3) Sathkumara HD, De Silva NR, Handunnetti S, et al. *Genetics of common variable immunodeficiency: role of transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor*. Int J Immunogenet 2015; 42: 239-253.
- (4) Salzer U, Warnatz K, Peter HH. *Common variable immunodeficiency - an update*. Arthritis Res Ther 2012; 14: 223.
- (5) Quinti I, Soresina A, Spadaro G, et al. *Long-term follow-up and outcome of a large cohort of patients with common variable immunodeficiency*. J Clin Immunol 2007; 27: 308-316.
- (6) Ameratunga R, Brewerton M, Slade C, et al. *Comparison of diagnostic criteria for common variable immunodeficiency disorder*. Front Immunol 2014; 5: 415.
- (7) Montella S, Maglione M, Bruzzese D, et al. *Magnetic resonance imaging is an accurate and reliable method to evaluate non-cystic fibrosis paediatric lung disease*. Respirology 2012; 17: 87-91.
- (8) Montella S, Santamaria F, Salvatore M, et al. *Assessment of chest high-field magnetic resonance imaging in children and young adults with noncystic fibrosis chronic lung disease: comparison to high-resolution computed tomography and correlation with pulmonary function*. Invest Radiol 2009; 44: 532-538.
- (9) Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, et al. *Primary immunodeficiencies: 2009 update*. J Allergy Clin Immunol 2009; 124: 1161-1178.
- (10) Cirillo E, Giardino G, Gallo V, et al. *Severe combined immunodeficiency-an update*. Ann N Y Acad Sci 2015; 1356: 90-106.
- (11) Castigli E, Wilson SA, Garibyan L, et al. *TACI is mutant in common variable immunodeficiency and IgA deficiency*. Nat Genet 2005; 37: 829-834.
- (12) Urschel S, Kayikci L, Wintergerst U, et al. *Common variable immunodeficiency disorders in children: delayed diagnosis despite typical clinical presentation*. J Pediatr 2009; 154: 888-894.
- (13) Aghamohammadi A, Allahverdi A, Abolhassani H, et al. *Comparison of pulmonary diseases in common variable immunodeficiency and X-linked agammaglobulinemia*. Respirology 2010; 15: 289-295.
- (14) Chapel H, Lucas M, Lee M, et al. *Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes*. Blood 2008; 112: 277-286.

Sindrome polline-alimenti, rinite allergica e asma stagionale in età pediatrica: una relazione complessa

Pollen-food syndrome, seasonal allergic rhinoconjunctivitis and asthma in childhood: a complex link

Carla Mastrorilli, Marilena Garrubba, Chiara Greco, Carlotta Povesi-Dascola, Dora Di Mauro, Carlo Caffarelli

Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Università di Parma

Corrispondenza: Carlo Caffarelli **email:** carlo.caffarelli@unipr.it

Riassunto La Sindrome polline-alimenti è una complicanza frequente che occorre, sin dall'età pediatrica, in pazienti con allergia respiratoria ai pollini. Descriviamo i casi di due bambini con pollinosi che hanno presentato reazioni ad alimenti vegetali. I bambini sono stati sottoposti a *prick test*, *prick by prick* ed IgE specifiche con la ricerca delle componenti molecolari. La sensibilizzazione ai panallergeni quali profilina, *pathogenesis-related protein class 10* (PR-10) e *non specific lipid transfer proteins* (LTP) è associata a reazioni allergiche lievi e localizzate alla mucosa orale, definite sindrome orale allergica (SOA). Talvolta, la sensibilizzazione ad LTP è associata a sintomi sistemici; in altre occasioni invece non è correlata a sintomi clinici dopo assunzione di pesca. Nel caso di sensibilizzazione primaria ad un allergene alimentare genuino i pazienti hanno maggiore probabilità di presentare reazioni sistemiche.

Parole chiave: asma, bambini, cross-reattività, panallergeni, rinite allergica stagionale, sindrome orale allergica, sindrome polline-alimenti

Key words: asthma, children, oral allergy syndrome, panallergens, pollen-food syndrome, seasonal allergic rhinoconjunctivitis.

INTRODUZIONE

La rinite allergica stagionale e l'asma da pollini possono presentare complicanze dovute ad una cross-reattività allergica tra pollini ed alimenti (1). La reazione allergica crociata è scatenata da IgE specifiche verso un determinato allergene pollinico che si fissano sui mastociti della mucosa orale e riconoscono allergeni strutturalmente simili presenti in alimenti vegetali, chiamati panallergeni poichè ubiquitari (allergeni di classe II) (2). Storicamente la sindrome polline-alimenti è riconosciuta come complicanza della rinite allergica nella popolazione adulta. In realtà, è sempre più comune anche in età pediatrica, con una prevalenza in Italia del 24%, come evidenziato da uno studio multicentrico effettuato su 1360 bambini con pollinosi (3). Questa osservazione può essere coerente con la tendenza generale d'incremento della prevalenza delle allergie alimentari, conosciuta come "epidemia allergica" (4). I sintomi della sindrome polline-alimenti sono prurito e bruciore a carico della mucosa orale e orofaringea e difficoltà di deglutizione (sindrome orale allergica, SOA). Manifestazioni più gravi, quali orticaria, angioedema, vomito, diarrea, broncospasmo e anafilassi, si verificano in meno del 10% dei pazienti con SOA da Sindrome polline-alimenti (5).

CASO CLINICO 1

Un bambino di 10 anni manifesta, da circa un anno, prurito a livello del cavo orale, al faringe e angioedema labiale pochi minuti dopo l'assunzione di alcuni tipi di frutta ed ortaggi crudi. Gli alimenti *trigger* riferiti sono albicocca, pomodoro, fragola, pesca, melone, banana ed arancia. Nel corso degli ultimi mesi i sintomi si sono verificati più frequentemente e gli episodi variano d'intensità e durata. Dopo l'assunzione di pinoli, oltre ai sintomi riportati il bambino ha presentato orticaria generalizzata e angioedema al volto, non accompagnati però da alterazione

Le IgE specifiche (ImmunoCAP) hanno mostrato positività per estratti di erba canina (*Cynodon dactylon*), coda di topo (*Phleum pratense*), betulla, ulivo, parietaria, cipresso, platano, artemisia, lanciuola ed ambrosia. La diagnostica molecolare ha rilevato livelli significativi (>0.35 kU/l) sia di allergeni maggiori, quali Ole e 1, Phl p 1, Phl p 2, Phl p 5, Phl p 11, Cyn d 1 e Cup a 1, sia di panallergeni, quali Phl p 4 (CCD), Phl p 12 (profilina), Pru p 3 (*non specific lipid transfer proteins*, LTP), Bet v 1 (*pathogenesis-related protein class 10*, PR-10) e Bet v 2 (profilina) (tabella 1).

Tab. 1. Risultati dei test diagnostici per inalanti e alimenti eseguiti con prick test, prick by prick, IgE specifiche con estratto e allergeni molecolari.

	Prick test *		Prick by prick *		IgE specifiche §		Diagnostica molecolare §		
	P 1	P 2	P 1	P 2	P 1	P 2		P 1	P 2
Graminacee	10	11	.	.	.	.	<i>Phleum pratense</i>		
Coda di topo (<i>Phleum pratense</i>)	.	.	.	.	8,91	.	Phl p 1	0,25	10,8
Pogliarello (<i>Lolium perenne</i>)	.	.	.	.	16,2	.	Phl p 2	0,06	.
Erba fierasta (<i>Poa pratensis</i>)	.	.	.	.	14,3	12,5	Phl p 4	1,74	.
Erba canina (<i>Cynodon dactylon</i>)	.	.	.	.	6,17	.	Phl p 5	0,06	0,10
Artemisia	3	8	.	.	2,17	1,97	Phl p 6	0,07	0,10
Ambrosia	6	2	.	.	4,50	0,51	Phl p 11	0,13	.
Betulla	8	2	.	.	3,21	0,18	Phl p 12	1,90	3,56
Ulivo	10	2	.	.	3,15	0,26	<i>Cynodon dactylon</i>		
Parietaria	0	0	.	.	2,28	0,10	Cyn d 1	0,18	.
Cipresso	3	0	.	.	1,35	0,11	<i>Artemisia</i>		
Platano	3	0	.	.	1,15	.	Art v 1	0,01	1,74
Lanciuola	5	2	.	.	2,10	.	<i>Betulla</i>		
Nocciolo	4	2	.	.	1,67	.	Bet v 1	0,61	0,10
Dermatophagoides pteronissinus	2	9	.	.	0,10	.	Bet v 2	0,16	0,10
Dermatophagoides farinae	4	10	.	.	0,20	21,8	Bet v 4	0,10	0,10
Alternaria	3	2	.	.	0,10	0,14	<i>Ulivo</i>		
Epitelio gatto	0	4	.	.	0,10	0,10	Ole e 1	1,85	.
Epitelio cane	2	2	.	.	0,10	0,13	<i>Parietaria</i>		
Profilina	7	7	.	.	.	.	Par j 2	0,10	.
Pesca	3	2	.	.	.	2,41	<i>Cipresso</i>		
Fragola	2	.	4	.	.	0,10	Cup a 1	0,10	.
Albicocca	0	.	0	.	.	.	<i>Pesca</i>		
Melone	2	1	4	7	.	.	Pru p 3	0,99	2,92
Arancia	0	.	3	.	.	.	<i>Noce</i>		
Banana	0	.	4	.	.	0,41	Jug r 1	.	0,14
Pomodoro	4	.	.	.	0,71	0,10			
Kiwi	.	2	.	4	.	0,51			
Noce	.	2	.	4	.	1,04			
Pinolo	.	.	2	.	0,86	0,10			

P1: paziente 1; P2: paziente 2

* diametro medio in mm; positività >3 mm

§ kU/l; positività >0.35 kU/l

Il paziente ha intrapreso dieta di esclusione per pomodoro crudo, fragola, pesca, melone, banana, arancia e pinoli senza presentare ulteriori reazioni; invece tollera il pomodoro cotto e l'albicocca. Nel periodo primaverile esegue terapia preventiva per via inalatoria con cortisonico e β_2 agonista a lunga durata d'azione e terapia topica nasale con cortisonico al bisogno, riferendo buon controllo dei sintomi.

CASO CLINICO 2

Un bambino di 9 anni riferisce da 2 anni bruciore a carico della mucosa orale e senso di costrizione al faringe entro 30 minuti dall'ingestione di melone, kiwi e noce. Il bambino presenta, inoltre, eczema atopico dall'età di 2 mesi, con riacutizzazioni in autunno-inverno, asma da sforzo ed episodi di broncospasmo e rinite nel periodo primaverile dall'età di 6 anni. In anamnesi personale remota si segnalano allergia all'uovo, con tolleranza raggiunta all'età di 4 anni, e rinite perenne da allergia agli acari della polvere dall'età di 4 anni, risoltasi dopo 3 anni di terapia desensibilizzante sublinguale. Il paziente è stato sottoposto ad esecuzione di *prick test* cutanei con estratti per inalanti, con riscontro di positività per graminacee, parietaria, lanciulla, artemisia, ulivo, nocciolo, *Dermatophagoides pteronissinus* e *farinae* ed epitelio di gatto (tabella 1). Quelli per alimenti sono risultati negativi per kiwi, melone, noce e pesca. I *prick by prick* hanno mostrato positività per kiwi, melone e noce. È stata inoltre eseguita la ricerca delle IgE specifiche (ImmunoCAP) per allergeni inalanti (estratti), che ha evidenziato positività per erba fierasta, ambrosia, artemisia, parietaria e *Dermatophagoides farinae*, e per alimenti, con positività per estratti di albume, latte, pesce, arachide, soia, noce e pesca. La diagnostica molecolare ha evidenziato sensibilizzazione per allergeni genuini, quali Phl p 1 e Jug r 1, e panallergeni, quali Par j 2 (LTP), Phl p 12 (profilina) e Pru p 3 (LTP). Il paziente esegue terapia inalatoria nel periodo primaverile con cortisonico e β_2 agonista a lunga durata d'azione, senza presentare episodi di broncospasmo, e premedicazione dell'attività sportiva con β_2 agonista a breve durata d'azione, con buon controllo dei sintomi. Dopo eliminazione dalla dieta di melone, noce e kiwi, il paziente non ha più riferito episodi di SOA, tollerando bene la pesca e gli altri alimenti vegetali.

DISCUSSIONE

Gli allergeni si distinguono in “genuini” e “panallergeni”. I primi sono proteine specifiche per una ben definita sorgente allergenica, ad esempio l'Ole e 1, allergene del polline dell'ulivo, il Phl p 1 ed il Phl p 5, che rappresentano i *marker* dei pollini di graminacee (6). I panallergeni sono proteine presenti in differenti famiglie botaniche, tassonomicamente correlate e non, che condividono fra loro un'elevata similarità. I gruppi più importanti di panallergeni coinvolti nella sindrome polline-alimenti sono rappresentati da profilina, PR-10 ed LTP (tabella 2) (7). L'LTP è un allergene di classe I, categoria includente anche le proteine animali, quelle di deposito e le chitinasi, che sono termostabili, resistenti alla digestione e responsabili, oltre che di SOA, di sintomatologia sistemica anche grave. L'LTP è associata alle reazioni a frutta con guscio (arachide, Ara h 9; nocciola, Cor a 8) e a *Rosaceae* (pesca, Pru p 3). Profilina e PR-10 sono allergeni di classe II denaturati dal calore e dalla digestione gastrica; per questo motivo, nella maggior parte dei casi i sintomi avvengono entro pochi minuti dall'assunzione e sono localizzati al cavo orale (SOA). Fanno eccezione i pazienti sensibili alla PR-10 della soia, Gly m 4, che presentano sintomi sistemici.

Tab. 2. Sindrome polline-alimenti: caratteristiche dei principali panallergeni.

	PANALLERGENI		
	Pathogenesis related-10 (PR-10)	Profiline	Lipid transfer proteins (LTP)
<u>Peso molecolare</u>	17 kDa	15 kDa	10 kDa
<u>Funzione</u>	difesa in risposta allo stress classe 10	proteine strutturali in tutte le cellule eucariotiche	difesa in risposta allo stress classe 14 (PR-14)
<u>Marker</u>	Bet v 1 (betulla)	Phl p 12 (coda di topo)	Pru p 3 (pesca)
<u>Caratteristiche chimiche</u>	labili a calore e digestione; sensibilizzazione inalatoria	labili a calore e digestione; sensibilizzazione inalatoria	resistenza a calore e digestione; anche sensibilizzazione orale
<u>Pollini</u>	betulla	graminacee, ulivo, platano, lanciuola	artemisia, parietaria
<u>Alimenti</u>	pesca, mela, carota, sedano, nocciola, kiwi	anguria, melone, pomodoro, banana, limone, kiwi	pesca, mela, arachide, noce, nocciola

Le PR-10 sono predominanti nel Nord e Centro Europa, dove l'allergia ai pollini è legata principalmente alle *Fagales*. In questi paesi i sintomi sono per lo più scatenati dall'allergene maggiore della betulla (*Betulla verrucosa*) Bet v 1 (8). La sensibilizzazione a questo allergene pollinico si configura come una malattia e dà luogo a una cross-reattività verso proteine omologhe presenti in diversi alimenti di origine vegetale, includendo i membri delle *Rosaceae* (mela, pesca, pera, ciliegia e albicocca), delle *Apiaceae* (sedano e carota) ed altri ancora, quali arachide, kiwi, soia e nocciola (9). Al contrario, nei paesi del Mediterraneo, caratterizzati da esposizione pollinica elevata dal punto di vista sia qualitativo sia quantitativo (3), la sindrome polline-alimenti può spesso essere legata alla sensibilizzazione ai 3 panallergeni: PR-10, profilina (10) ed LTP (11). In Italia ed in Europa meridionale quindi, a causa della grande eterogeneità di *trigger*, gravità, storia naturale, comorbidità e risposta al trattamento, le reazioni crociate tra inalanti e alimenti non sono definite come una semplice malattia, ma come una sindrome complessa. Il quadro clinico dipenderà dalla sensibilizzazione dei pazienti ai tre panallergeni, con possibili co-sensibilizzazioni e *pattern* di alimenti diversi a seconda delle positività. La diagnosi di sindrome polline-alimenti può essere efficacemente ottenuta sulla base della storia clinica, con un'anamnesi mirata a latenza, localizzazione e durata dei sintomi (12). In prima battuta vanno eseguiti i test cutanei con estratto. In Italia sono disponibili anche i *prick test* contenenti la profilina naturale purificata del polline di palma da dattero (Pho d 2, 50 mcg/ml), che presenta elevata cross-reattività con le altre profiline, ed un estratto standardizzato di pesca a contenuto noto di LTP (Pru p 3, 30 mcg/ml), con identità alta soprattutto per le *Rosaceae* (70-90%). L'esito può essere falsamente negativo nonostante la storia clinica, in quanto la sensibilità di *prick test* è bassa a causa della perdita di stabilità di alcune proteine durante i processi di estrazione. In tal caso va eseguito il dosaggio delle IgE specifiche per estratti ed il *prick-by-prick* con l'alimento fresco. Questa metodica, infatti, è caratterizzata da sensibilità e potere predittivo positivo elevati, ma bassa specificità (9). La diagnosi di terzo livello si esegue mediante la ricerca delle IgE specifiche per componenti allergeniche ricombinanti o naturali con il test ISAC o con ImmunoCAP. Essa permette di avere maggiori informazioni sulle polisensibilizzazioni, chiarendo la maggior parte delle cross-reattività, distinguendo i soggetti sensibilizzati verso panallergeni da quelli sensibilizzati verso allergeni genuini. Al test di provocazione orale, che rappresenta attualmente il *gold standard* per confermare la diagnosi, si ricorre in caso di reazioni immediate non confermate dai test di laboratorio.

Il primo caso clinico è un esempio di polisensibilizzazione ad allergeni genuini dei pollini, con sintomi respiratori primaverili dovuti alla reattività per betulla ed ulivo. Inoltre, è presente co-sensibilizzazione a panallergeni cross-reattivi tra pollini, in particolare Phl p 4 (CCD) e Phl p 12 (profilina), e ai tre panallergeni responsabili della sindrome pollini-alimenti con ampio spettro di cibi scatenanti (tabella 3).

Tab. 3. Allergeni genuini e panallergeni di pollini e alimenti vegetali (Fonte: allergome.org).

	Diagnostica molecolare					
	Allergeni genuini			Panallergeni		
				PR-10	LTP	Profiline
<i>Graminacee</i>						
Coda di topo (<i>Phleum pratense</i>)	Phl p 1	Phl p 5	...	-	-	Phl p 12
Erba canina (<i>Cynodon dactylon</i>)	Cyn d 1	Cyn d 5	...	-	Cyn d 24	Cyn d 12
Artemisia	Art v 1	Art v 6	...	-	Art v 3	Art v 4
Ambrosia	Amb a 1	Amb a 4	...	-	Amb a 6	Amb a 8
Betulla	Bet v 5	Bet v 6	...	Bet v 1	-	Bet v 2
Ulivo	Ole e 1	Ole e 3	...	-	Ole e 7	Ole e 2
Parietaria	...	...	...	-	Par j 2	Par j 3
Cipresso	Cup a 1	Cup a 2	...	-	-	Cup a 8
Platano	Pla a 1	Pla a 2	...		Pla a 3	Pla a 8
Lanciuola	Pla l 1	-	-	Pla ma 2	-	-
Nocciolo	Cor a 6	Cor a 10	-	Cor a 1	-	Cor a 2
Pesca	Pru p 2	Pru p 7	-	Pru p 1	Pru p 3	Pru p 4
Fragola	-	-	-	Fra a 1	Fra a 3	Fra a 4
Albicocca	-	Pru ar 2	-	Pru ar 1	Pruu ar 3	-
Melone	Cuc m 2	Cuc m 3	...	-	Cu c m LTP	Cuc m 2
Arancia	Cit s 1	Cit s IFR	-	-	Cit s 3	Cit s 2
Banana	Mus a 2	Mus a 4	Mus a 5	-	Mus a 3	Mus a 1
Pomodoro	Sola l 2	...	...	Sola l 1	Sola l 3	Sola l 4
Kiwi	Act d 1	Act d 2	...	Act d 8	Act d 10	Act d 9
Noce	Jug r 1	Jug r 2	Jug r 4	Jug r 3	-	Jug r 5
Pinolo	Pin p 1	Pin p Vicilin	...	-	-	-

In base all'attuale conoscenza sulla presenza dei 3 panallergeni negli alimenti offendenti, possiamo associare la reazione a pomodoro e fragola a sensibilizzazione alla profilina e probabilmente al PR-10, quella a melone, banana e arancia alla profilina ed, infine, la reazione alla pesca all'LTP. È probabile che la sensibilizzazione verso questi alimenti sia secondaria ad una sensibilizzazione primaria ad aeroallergeni con successiva reazione crociata. La sensibilizzazione alla PR-10, come evidenziato dalla presenza di IgE per Bet v 1, può spiegare una sintomatologia solo locale (14). Per il pinolo è verosimile invece che si tratti di una sensibilizzazione primaria per via orale verso le proteine di deposito. Orientano verso questa ipotesi sia la reazione sistemica, sia la mancata identificazione di profilina, PR-10 ed LTP del pinolo.

Il secondo caso clinico descrive la storia di un paziente con asma e rinite da sensibilizzazione genuina ai pollini di graminacee, parietaria e artemisia, oltre che agli acari della polvere. Le reazioni verso melone e kiwi, in considerazione dell'esito negativo dei test con estratti e dei sintomi presentati, sono presumibilmente legate alla profilina, come confermato dalla presenza di IgE e prick test positivi per profilina. Tali alimenti sono tipicamente responsabili della sindrome polline-alimenti da profilina (10). In realtà, solitamente i soggetti sensibilizzati all'artemisia presentano SOA secondaria a sensibilizzazione ad Art v 3, appartenente alla famiglia delle LTP (15). In questo caso non è stato dosato il livello sierico di IgE per Art v 3 e pertanto non è possibile escludere tale ipotesi per il nostro paziente. Le reazioni allergiche alla noce, invece, sono legate alla sensibilizzazione ad un allergene genuino (Jug r 1, proteina di deposito); in tal caso quindi la SOA sembra causata da una sensibilizzazione orale primaria. I casi clinici presentati evidenziano che la SOA è associata alla sensibilizzazione probabilmente secondaria a panallergeni come profilina e PR-10, ma non LTP, mentre le reazioni sistemiche si

associano alla sensibilizzazione primaria ad un allergene alimentare genuino. È inoltre degno di nota il fatto che la sensibilizzazione all'LTP (Pru p 3) della pesca nel primo caso determina sintomi locali ma non manifestazioni sistemiche, mentre nel secondo caso non è correlata con alcuna sintomatologia dopo assunzione di pesca. Non appare quindi giustificato, in soggetti Pru p 3 positivi, eliminare dalla dieta la pesca o altre *Rosaceae*.

I nostri dati sottolineano la necessità di integrare procedure diagnostiche orientate verso la sindrome polline-alimenti nel *work-up* diagnostico di routine in allergologia pediatrica. Sarebbero indispensabili linee guida che possano aiutare il pediatra ad identificare tale sindrome sin dall'esordio nel monitoraggio del bambino con pollinosi.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Katelaris CH. *Food allergy and oral allergy or pollen-food syndrome*. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010; 10: 246-251.
- (2) Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. *Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens*. Allergy 2015; 70: 1079-1090.
- (3) Dondi A, Tripodi S, Panetta V, et al. *Pollen-induced allergic rhinitis in 1360 Italian children: comorbidities and determinants of severity*. Pediatr Allergy Immunol 2013; 24: 742-51.
- (4) Prescott S, Allen KJ. *Food allergy: riding the second wave of the allergy epidemic*. Pediatr Allergy Immunol 2011; 22: 155-160.
- (5) Kondo Y, Urisu A. *Oral allergy syndrome*. Allergol Int 2009; 58: 485-491.
- (6) Breiteneder H, Ebner C. *Molecular and biochemical classification of plant-derived food allergens*. J Allergy Clin Immunol 2000; 106: 27-36.
- (7) Hauser M, Roulias A, Ferreira F, et al. *Panallergens and their impact on the allergic patient*. Allergy Asthma Clin Immunol 2010; 6: 1.
- (8) Smith M, Jager S, Berger U, et al. *Geographic and temporal variations in pollen exposure across Europe*. Allergy 2014; 69: 913-923.
- (9) 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: 616-622.
- (10) Asero R, Tripodi S, Dondi A, et al. *Prevalence and Clinical Relevance of IgE Sensitization to Profilin in Childhood: A Multicenter Study*. Int Arch Allergy Immunol 2015; 168: 25-31.
- (11) Scala E, Till SJ, Asero R, et al. *Lipid transfer protein sensitization: reactivity profiles and clinical risk assessment in an Italian cohort*. Allergy 2015; 70: 933-943.
- (12) Skypala IJ, Calderon MA, Leeds AR, et al. *Development and validation of a structured questionnaire for the diagnosis of oral allergy syndrome in subjects with seasonal allergic rhinitis during the UK birch pollen season*. Clin Exp Allergy 2011; 41: 1001-1011.
- (13) Bublin M, Radauer C, Knulst A, et al. *Effects of gastrointestinal digestion and heating on the allergenicity of the kiwi allergens Act d 1, actinidin, and Act d 2, a thaumatin-like protein*. Mol Nutr Food Res 2008; 52: 1130-1139.
- (14) Pastorello EA, Farioli L, Pravettoni V, et al. *Pru p 3-sensitised Italian peach-allergic patients are less likely to develop severe symptoms when also presenting IgE antibodies to Pru p 1 and Pru p 4*. Int Arch Allergy Immunol 2011; 156: 362-372.
- (15) Sanchez-Lopez J, Tordesillas L, Pascal M, et al. *Role of Art v 3 in pollinosis of patients allergic to Pru p 3*. J Allergy Clin Immunol 2014; 133: 1018-1025.

Articoli dal prossimo numero

Forthcoming articles

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA GIUGNO 2016 PROVE DI FUNZIONALITÀ RESPIRATORIA

Le prove da sforzo in età evolutiva

Giancarlo Tancredi, Attilio Turchetta

Spirometria nel bambino collaborante

Stefania La Grutta

La valutazione della funzionalità respiratoria nel bambino non collaborante

Andrea Dotta

La misura della funzionalità respiratoria in età prescolare

Enrico Lombardi, Alfredo Boccacino

La misura e l'applicazione dei volumi polmonari statici

Massimo Verini, Salvatore Cazzato

La diffusione alveolo capillare in età pediatrica

Massimo Pifferi, Vincenzo Ragazzo

La valutazione della reattività bronchiale

Giorgio Piacentini, Carlo Capristo

Rinomanometria in età Pediatrica e studio della funzione nasale

Annamaria Zicari

Pulossimetria-Emoglassi

Elisabetta Bignamini

Conferenze e meeting

Conferences and meetings

Aprile 2016

MEDITERRANEA 9° CONGRESSO NAZIONALE DI PEDIATRIA

Bari 1-2 Aprile 2016

Segreteria Organizzativa iDea congress, Roma
Tel: 06 36381573 – Fax: 06 36307682
Mail: info@ideacpa.com

WANDERING ACROSS PEDIATRIC CHOLESTATIC LIVER DISEASES: FOCUS ON BILE ACID SYNTHESIS DEFECTS

Padova 7-8 Aprile 2016

Segreteria Organizzativa BIOMEDIA. Milano
Telefono: 02 45498282 - Fax: 02 45498199
Mail: bm@biomedia.net

MI PIACE PEDIATRIA. IV EDIZIONE

Piacenza, 9 Aprile 2016

Segreteria Organizzativa iDea congress, Roma
Tel: 06 36381573 – Fax: 06 36307682
Mail: info@ideacpa.com

Maggio 2016

LABORATORIO DI INTERATTIVITÀ TRA LIVELLI SPECIALISTICI PEDIATRICI

Verona 6-7 Maggio 2016

Segreteria Organizzativa iDea congress, Roma
Tel: 06 36381573 – Fax: 06 36307682
Mail: info@ideacpa.com

ATS 2016: WHERE TODAY'S SCIENCE MEETS TOMORROW'S CARE

San Francisco 13- 18 Maggio 2016

Segreteria Organizzativa American Thoracic Society, New York, United States of America
Tel: +1 (212) 315-8600 - Fax: +1 (212) 315-6498
Mail: conference@thoracic.org

NOVITÀ NELLA GESTIONE E NELLA TERAPIA DELLE MALATTIE ALLERGICHE

Firenze 20-21 Maggio 2016

Segreteria Organizzativa iDea congress, Roma
Tel: 06 36381573 – Fax: 06 36307682
Mail: info@ideacpa.com

LE SFIDE DELLA PEDIATRIA

Ischia 26-28 maggio 2016

Segreteria Organizzativa: Center Comunicazione e Congressi, Napoli
Tel: 081 19578490 – Fax: 081 19578071
Mail: info@centercongressi.com

Giugno 2016

CORSO TEORICO PRATICO DI SPIROMETRIA IN ETÀ PEDIATRICA

Pisa, 10-11 giugno 2016

Segreteria Organizzativa: Center Comunicazione e Congressi, Napoli
Tel: 081 19578490 – Fax: 081 19578071
Mail: info@centercongressi.com

IL DERMATOLOGO ED IL PEDIATRA: CONDIVIDERE L'ESPERIENZA SESTA EDIZIONE

Firenze, 16 17 Giugno 2016

Segreteria Organizzativa iDea congress, Roma
Tel: 06 36381573 – Fax: 06 36307682
Mail: info@ideacpa.com

