ISSN 0394 3291

Caleidoscopio



Antonio Bolcato

Allergia

23

Direttore Responsabile **Sergio Rassu**



Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. (010) 80.80.51 Stampato a Genova 1990.

Caleidoscopio



Antonio Bolcato

Allergia

Servizio di Allergologia Laboratorio di Patologia Clinica Poliambulatorio Extraospedaliero N.1 U.L.S.S N.8 Vicenza

23

Direttore Responsabile **Sergio Rassu**



Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. (010) 80.80.51 Stampato a Genova 1990.

Editoriale

L'indubbio interesse delle malattie allergiche ed il successo che ha accompagnato anche questo volume, più volte ristampato, ci ha portato ad allestire questa edizione aggiornata al fine di puntualizzare i più recenti sviluppi, già annunciati, e che si sono concretizzati in questi anni.

Le comuni malattie allergiche rappresentano una patologia estremamente diffusa nel mondo e sono responsabili di una importante morbidità ed una apprezzabile mortalità incidendo in modo significativo sui costi di gestione delle strutture sanitarie .

I dati epidemiologici disponibili riguardano soprattutto l'asma che ha una prevalenza che va dal 4-8% nei paesi sviluppati a meno dell'1% di alcune popolazioni europee, africane, indiane e melanesiane.

Le malattie da ipersensibilità sono associate con un eccesso nella produzione delle IgE, controllata geneticamente. In ogni caso sono il risultato di una stretta interconnessione tra fattori genetici ed ambientali, fondamentalmente l'esposizione ad allergeni aggressivi, fatto particolarmente importante nei primi sei mesi di vita ed è influenzato dall'abitudine al fumo della madre, in periodo pre-natale e post-natale, e dal deficit di IgA nel latte materno. Altri fattori come gli agenti virali e l'inquinamento sono importanti ma giocano un ruolo secondario.

Il dottor Antonio Bolcato, Specialista Patologo Clinico, membro dell'Associazione Italiana Patologi Clinici (AlPaC), ha una grande competenza in questo campo che gli deriva da numerose esperienze maturate nel settore allergologico.

Ha istituito, tra l'altro, presso il Laboratorio Analisi del Poliambulatorio N.1 dell'ULSS N.8 di Vicenza, il Servizio di Allergologia (1982) ove segue personalmente la diagnostica (sia *in vivo* che *in vitro*), la cura (immunoterapia e farmacoterapia) e la prevenzione delle allergopatie.

Direttore prima del Laboratorio Analisi dell'Ospedale Civile di Soave (VR), a gestione computerizzata sin dal 1976 e, successivamente, del Laboratorio Analisi del Policlinico "S. Marco" di Mestre-Venezia, è attualmente Direttore del Laboratorio Analisi della Casa di Cura "Città di Verona".

Autore di numerose pubblicazioni, monografie e libri, ha promosso numerosi ed importanti Congressi e Simposi di rilievo Nazionale ed Internazionale su temi di Diagnostica Laboratoristica, Ematologia, Immunologia ed Allergologia.

Ritengo che questa monografia che affronta con chiarezza e precisione un campo così vasto e complesso ben renda merito allo spessore ed alla poliedricità culturale dell'Autore.

DEDICA a Marisa, mia moglie.

Allergia oggi

Le malattie allergiche hanno assunto oggi un ruolo simile, per la diffusione e l'alta rilevanza sociale, a quello che non molto tempo fa avevano le malattie infettive. Enormi sono anche i risvolti socio-economici delle allergopatie. Basti pensare al considerevole numero di ore lavorative e scolastiche perdute dagli asmatici: un bambino con asma grave può perdere un giorno di scuola su quattro, mentre un adulto può essere invalido a tal punto da non riuscire a lavorare affatto.

Generalità

Il temine allergia (dal greco =altro, diverso, ed =azione, reazione; letteralmente: reazione abnorme) fu introdotto in medicina nel 1906 dal pediatra viennese Clemens von Pirquet per definire l'alterata reattività immunologica. Esso comprende tutte le forme di esagerata suscettibilità, o "ipersensibilità", congenita o acquisita, verso svariate sostanze (pollini, polveri, muffe, alimenti, farmaci e prodotti vari), nella cui genesi è dimostrata o presunta una reazione immunitaria antigene-anticorpo. Con atopia (dal greco = alfa privativo, e =luogo; letteralmente: fuori posto, strano), parola coniata nel 1923 da Coca e Cooke e usata spesso come sinonimo di allergia, si vuol significare, invece, la tendenza, o la predisposizione ereditaria, a sviluppare ipersensibilità verso una varietà di allergeni diffusi nell'ambiente ed innocui per la maggior parte delle persone. Tale anomalia del sistema immunitario è legata agli anticorpi reaginici (la cui presenza nel siero fu dimostrata dai classici esperimenti di Prausnitz e Küstner del 1921), identificati alla fine degli anni '60 dai coniugi Ishizaka come appartenenti ad una classe particolare di immunoglobuline, le IgE (IgND di Johansson e Bennich), ufficialmente riconosciute nel 1968 dalla World Health Organization (WHO).

Il soggetto atopico, infatti, ha una capacità costituzionale di produrre alti livelli di IgE. Se egli presenta IgE specifiche, associate o meno ad alti livelli di IgE totali, ma senza alcuna manifestazione clinica, si ha lo <u>stato atopico</u>, che diventa <u>malattia atopica</u> quando si esprime clinicamente con una sintomatologia (asma, rinite, congiuntivite, orticaria, eczema, etc.).

Forme allergosimili, ma da non confondere con le allergie, sono la <u>idiosincrasia</u> (condizione di esagerata reattività costituzionale di alcuni individui all'introduzione o anche al semplice contatto di sostanze, per lo più farmaci o additivi alimentari) e la <u>intolleranza</u> alimentare (iperreattività ad alcune proteine alimentari, dovuta a deficit enzimatici più che a meccanismi immunologici, come nel morbo celiaco). Il 95% delle allergopatie è di tipo reaginico, IgE-dipendente, con ipersensibilità immediata, di cui l'anafilassi è l'esempio paradigmatico. Esistono tuttavia altre forme di reazione allergica che non si riconoscono in un meccanismo IgE-mediato. Esse sono le reazioni citolitiche

o citotossiche, quelle da immunocomplessi e le reazioni ritardate o cellulo-mediate.

Tutte queste reazioni comunque sono modulate dalle cellule immunocompetenti, T e B linfociti. La sintomatologia allergica è determinata dalla liberazione di sostanze vasoattive (mediatori chimici) da mastociti e da basofili nella degranulazione susseguente all'interazione dell'allergene con le IgE fissate alla loro membrana. Fra questi mediatori i più noti sono l'istamina ed i derivati dell'acido arachidonico con "in primis" i leucotrieni.

Eziologia

L'origine multifattoriale delle malattie atopiche è ormai una dato acquisito. Il progressivo aumento delle malattie allergiche registrato negli ultimi quarant'anni è dovuto in parte a fattori genetici ed in parte a fattori ambientali: da un lato si ha una sempre maggior selezione (negativa) di soggetti allergici e, dall'altro, una sempre maggior esposizione a sostanze allergizzanti sfornate in abbondanza dalla tecnologia moderna.

Alla base dell'allergia c'è una predisposizione ereditaria familiare. Esiste infatti un'alta probabilità di sviluppare malattie allergiche per un bambino con uno od entrambi i genitori atopici. Se uno solo dei genitori è allergico, il rischio per il bambino di essere a sua volta allergico è di circa il 20%, mentre se entrambi i genitori sono atopici il rischio sale al 43% circa e diventa del 72% quando entrambi i genitori sono atopici con le stesse manifestazioni cliniche. Tuttavia un bambino che nasca con questa predisposizione può non manifestare alcun disturbo, se non si associano dei fattori scatenanti. Il carattere IgE totali viene trasmesso come carattere mendeliano semplice autosomico recessivo regolato da un gene con un allele R, dominante, cui corrispondono bassi livelli di IgE totali, ed un allele recessivo, r, cui corrispondono alti livelli di IgE. Tale carattere non sembra legato al sistema maggiore di istocompatibilità, denominato MHC (Major Histocompatibility Complex), nell'uomo noto come HLA (Human Leucocyte Antigen). Esiste invece una significativa associazione tra particolari aplotipi HLA e la sensibilizzazione allergene-specifica. Sembra che un gruppo di geni HLA-associati siano deputati al controllo della produzione di IgE allergene-specifiche e che l'effetto di tali gruppi di geni sia maggiormente evidente nei soggetti con bassi livelli di IgE totali, risultando mascherato nei soggetti con alti livelli di IgE.

I geni deputati allo sviluppo della risposta immunitaria sono denominati Ir. Accanto a questi vi sono altri geni che controllano l'immunosoppressione, denominati Is. La suscettibilità quindi a malattie atopiche può risultare dalla presenza di un gene Ir o, in alternativa, essere dovuta all'assenza di un gene Is oppure alla presenza sia di un gene Ir che Is con alterata omeostasi tra i due.

Accanto ai fattori genetici, molti fattori ambientali possono risultare determinanti per l'espressione fenotipica dell'allergia. Un contatto ripetuto e prolungato con determinate sostanze (fumo di sigaretta, gas di scarico dei motori, etc), le abitudini alimentari, la situazione ambientale possono condizionare l'insorgenza dei disturbi allergici. La sensibilizzazione allergica deriva, comunque, dal contatto di un individuo, geneticamente predisposto, con sostanze allergeniche.

Le sostanze capaci di indurre da sole una risposta immunitaria vengono definite immunogene e sono di solito macromolecole. Esistono altre sostanze incapaci da sole di indurre una risposta immune, e che devono essere legate ad una molecola proteica (carrier) e pertanto definite apteni (antigeni incompleti).

Sostanze in grado di provocare allergia e perciò chiamate allergeni, sono: i pollini (graminacee, parietaria, composite, alberi), gli acari (dermatofagoidi) presenti nella polvere di casa, le muffe (alternaria, aspegillo, etc) i derivati epidermidi (pelo di gatto, di cane, etc), il cibo (latte, uova, formaggi, pesci), il veleno di insetti (ape, vespa, etc), sostanze chimiche varie (farmaci, conservanti ed additivi alimentari) e sostanze occupazionali (isotiocianati, etc). Solo i pollini di dimensioni superiori ai 7 µ e trasportati dal vento (piante anemofile) possono essere causa di allergia (pollinosi), mediante le frazioni allergeniche contenute prevalentemente nella parte interna (endina) dei granuli pollinici. Di notevole importanza allergologica sono gli acari, minuscoli animali parassiti dell'uomo e degli animali domestici. Tra questi i più comuni sono il Dermatophagoides pteronyssinus (Fig. 1) e il Dermatophagoides farinae definiti acari maggiori, cui si aggiungono gli acari minori come il Glycyphagus domesticus, l'Acarus siro, il Tyrophagus putrescentiae e l'Euroglyphus Maynei. Degli acari sono allergizzanti sia l'intero corpo acaridico, vivo o morto, sia le pallottole fecali (emesse nella quantità di 6-40/giorno).



Figura 1. Dermatophagoides pteronyssinus. (Immagine al microscopio elettronico a scansione).

Epidemiologia

Secondo le più recenti statistiche circa il 10% della popolazione mondiale soffre di malattie allergiche, con una netta prevalenza per i paesi industrializzati. Contro una incidenza di allergopatie del 20% negli Stati Uniti ed in Italia, si registra solamente lo 0,5% in Alaska, in Nuova Guinea ed in Africa Occidentale. I dati del National Institute of Health di Bethesda (MA) relativi al 1980 parlano di 37 milioni di soggetti allergici negli U.S.A., tra cui 6 milioni di bambini, tre dei quali con asma. Dai dati del Ministero della Sanità si calcola che in Italia i pazienti affetti da asma bronchiale siano circa 5 milioni.

Anche la mortalità per asma ha subito un forte incremento in molti paesi del mondo (Inghilterra, Australia, Scadinavia, Giappone, Stati Uniti, etc.): negli U.S.A., ad esempio, è passata dal 3,7 per 100.000 abitanti del 1950 al 14,2 per 100.000 abitanti del 1973.

Fra le allergie la pollinosi rappresenta la manifestazione più frequente in tutti i paesi del mondo ed è tipica dell'adolescenza e dell'età giovanile. Da un'indagine sull'età di insorgenza delle pollinosi è risultato che nel primo decennio di vita prevale in senso assoluto la sensibilizzazione verso le polveri di casa (dermatofagoidi), mentre la sensibilizzazione verso i pollini compare intorno ai dieci anni, aumenta progressivamente negli anni successivi, per raggiungere il picco sui 30 anni e quindi decresce rapidamente tanto che dopo i 45 anni la pollinosi è di riscontro piuttosto raro.

Per fornire informazioni epidemiologiche complete sulla pollinosi è di notevole utilità pratica l'approntamento di calendari di pollinazione, risultanti dallo studio aerobiologico delle variazioni nella concentrazione atmosferica di pollini allergenici. Tale studio viene effettuato mediante un apparecchio campionatore, il *Pollen Trap*, che consente di captare i pollini presenti nell'atmosfera, permettendone l'identificazione al microscopio e la valutazione della concentrazione giornaliera per metro cubo d'aria. Purtroppo per le caratteristiche geografiche e climatiche dell'Italia, caratterizzate da brusche variazioni a mosaico nella biogeografia delle varie specie botaniche, è molto difficile approntare calendari di pollinazione di generale applicabilità. Si può comunque affermare che il calendario delle pollinazioni (Fig. 2) vede l'avvicendamento di tre stagioni:

- 1) una bassa stagione invernale, pre-primaverile, essenzialmente dovuta ai pollini di alberi (betulla, nocciolo, etc);
- 2) una grande stagione pollinica primaverile-estiva, legata esclusivamente alla pollinazione delle Graminacee, che va da fine Aprile a Luglio, con una breve ripresa a Settembre:
- 3) una terza stagione estivo-autunnale, dovuta a piante erbacee, come le composite (Artemisia, Margherite, Tarassaco, etc).

Un ruolo a parte riveste il polline di Parietaria (Fig. 3) che, sopratutto in Italia Meridionale, nelle Isole ed in Liguria è presente per quasi tutto l'anno ed è perciò al primo posto in quelle regioni come causa di allergopatie, seguito dalle Graminacee e dall'Olivo

In Italia Settentrionale (ad eccezione della Liguria) e Centrale sono invece le Graminacee (Fig. 4) i pollini maggiormente responsabili di manifestazioni atopiche, con una frequenza di sensibilizzazione che supera il 60%.

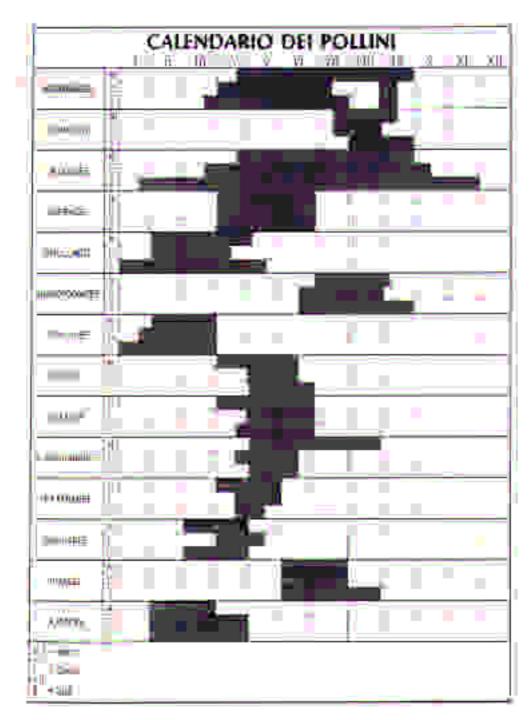


Figura 2. Calendario dei pollini in Italia. N=Nord; C=Centro; S=Sud.



Figura 3. Parietaria officinalis.



Figura 4. Graminacee: Poa pratensis.

Le allergie stagionali possono essere causate anche da muffe (Alternaria tenuis, Aspergilli, Cladosporium herbarum, etc) che operano con le loro spore particolarmente nella stagione estivo-autunnale, e da punture di insetti (api, vespe, calabroni, etc).

Le allergie perenni, che si rifanno ad una condizione permanente o ad una ricorrente ad intervalli irregolari nel corso dell'anno, possono essere provocate dalla polvere di casa, dagli acari (Dermatofagoidi), dagli alimenti (trofoallergeni ed additivi), da derivati epidermici di animali (gatti e cani) e da sostanze occupazionali.

Nelle allergopatie professionali prevale la dermatite da contatto (oltre il 50% delle tecnopatie), provocata da metalli pesanti, olii minerali, cementi, cosmetici, bigiotteria e dagli accessori metallici dell'abbigliamento (bottoni, cerniere lampo, fermagli). Sempre in ambito professionale il crescente inquinamento dell'ambiente di lavoro ha reso più numeroso l'elenco degli agenti allergizzanti, che evocano spesso l'insorgenza di asma professionale. Tale asma raggiunge un'alta frequenza nei lavoratori a contatto con sali di Platino e con gli isotiocianati, è meno rilevante nei parrucchieri, negli addetti all'allevamento di animali e nei lavoratori del legno e della farina.

Nel determinismo delle allergopatie, specie di quelle respiratorie, un fattore patogenico di rilievo è senza dubbio rappresentato dalla contaminazione ambientale. Acido solforico, anidride carbonica, idrocarburi, piombo e tanti altri inquinanti atmosferici compiono, infatti, un'aggressione continua sui tessuti respiratori e con la loro azione irritativa favoriscono l'aggancio alle mucose di allergeni e quindi la possibile sensibilizzazione allergica. Sembra addirittura che l'aumento delle allergopatie sia facilitato dal radicale cambiamento nelle abitudini di vita di questi ultimi anni e sia quindi il prezzo da pagare al miglioramento generale del modus vivendi.

Quadri clinici delle allergopatie

A seconda della via di penetrazione dell'allergene ed a seconda dell'organo bersaglio, possono verificarsi diverse situazioni patologiche, locali o sistemiche, di ipersensibilità. Tra le forme locali sono da sottolineare le allergie respiratorie (rinite, asma bronchiale e alveolite allergica), le allergie cutanee (orticaria, eczema atopico e dermatite da contatto) e quelle oculari (congiuntivite). Le forme allergiche sistemiche sono rappresentate essenzialmente dall'anafilassi.

Rinite allergica

E' una sindrome costituita da episodi di irritazione e congestione delle mucose nasali con la triplice sintomatologia: starnuti a salve, rinorrea acquosa e ostruzione nasale. Può presentare andamento stagionale o perenne.

La rinite allergica stagionale, o pollinosi, dovuta nella maggioranza dei casi alle Graminacee (d'onde il nome di "raffreddore da fieno") e più di rado a Parietaria e ad altre piante, si manifesta durante la pollinazione della pianta cui il paziente è allergico. Al di fuori del periodo pollinico la mucosa nasale appare normale, mentre in periodo di crisi si presenta pallida, di aspetto livido, talvolta lievemente violaceo, caratteristico, anche se non patognomonico, delle forme allergiche. Più raramente la mucosa è rossa, congesta, turgida. Talora si possono trovare dei polipi a livello del meato medio. Oltre all'edema della mucosa, si ha infiltrato di eosinofili ed arresto della funzione ciliare.

La rinite perenne, dovuta a dermatofagoidi, a derivati animali, a fibre tessili, etc, persite con intensità variabile nel corso di tutto l'anno e può avere una esarcebazione estiva (da muffe) o invernale (da acari). L'ostruzione nasale è il sintomo più caratteristico, accompagnato frequentemente da iposmia o anosmia (perdità dell'olfatto) e perdita talvolta del gusto. Starnuti e rinorrea, variabili, si presentano soprattutto al mattino. La mucosa nasale, pallida e ipertrofica con edema dei cornetti, appare talvolta ricoperta da una secrezione sierosa che le conferisce un aspetto brillante. Spesso vi si trovano associate sinusite paranasale e poliposi nasale.

Asma bronchiale

L'asma è caratterizzato da un'ostruzione bronchiale diffusa, reversibile ed intermittente, sostenuta dalla classica triade di eventi: spasmo della muscolatura liscia bronchiale, edema ed ipersecrezione della mucosa bronchiale, cui si aggiunge un'alterazione della clearance muco-ciliare. Alla base dell'asma vi è una iperreattività bronchiale a svariati stimoli, che in soggetti normali non inducono risposte cliniche.

I sintomi tipici sono la sensazione di costrizione toracica e la dispnea, che si manifesta con respiro sibilante, tosse stizzosa, ronchi e fischi, a carattere parossistico, con crisi soprattutto serotine o notturne. L'asma è una malattia ingravescente che da forme episodiche (leggere) con 1-2 attacchi/mese e durata inferiore alle quattro ore, può giungere allo stato di male asmatico (grave) con attacchi che si susseguono tutti i giorni con durata di 11-12 ore ed è potenzialmente fatale. Nelle forme leggere prevale il broncospasmo, mentre nelle gravi predomina l'ipersecrezione con produzione di un secreto assai denso e vischioso. L'asma allergico è chiamato anche estrinseco, gli altri casi di asma sono invece etichettati come asma intrinseco. L'asma estrinseco si incontra più frequentemente nei bambini e nei pazienti al di sotto dei 40 anni; è causato per lo più da inalanti e talvolta da alimenti o da farmaci. Non va trascurato l'ambiente di lavoro come elemento scatenante dell'asma bronchiale. Maggiormente esposti sono i parrucchieri, gli addetti alla concia del tabacco ed i contadini.

Alveolite allergica

E' una malattia più spesso dovuta ad aspergilli o ad altre muffe, che si manifesta con crisi dispnoiche, accessi di tosse persistente che si concludono con l'eliminazione di un espettorato brunastro, denso e talvolta di veri "tappi" bronchiali, in cui al microscopio si possono notare i miceli. L'alveolite allergica, di cui è paradigmatico il "polmone del contadino" e degli allevatori di uccelli, insorge in seguito all'inalazione di diverse polveri vegetali contenenti muffe (fieno, paglia, etc.).

La forma acuta si manifesta nelle ore che seguono l'esposizione a polvere di fieno (8-10 ore), con una sindrome pseudoinfluenzale: brividi, febbre, cefalea, sudorazione, nausea e vomito. Sono talora predominanti gli accessi di tosse spasmodica che contribuiscono ad aggravare la dispnea. L'esame radiografico mette in evidenza l'esistenza di un'immagine miliare fine, diffusa, disseminata nella totalità dei campi polmonari (fibrosi interstiziale diffusa). Esistono forme subacute che hanno l'aspetto di un edema polmonare la cui evoluzione può essere fatale se il malato non è rapidamente trattato in rianimazione.

La forma cronica si instaura in modo insidioso dopo ripetuti episodi acuti o subacuti. In questi casi la dispnea si aggrava rapidamente e si accompagna a notevole dimagramento. L'immagine radiografica è quella di una fibrosi diffusa con fine reticolazione che occupa la maggior parte dei campi polmonari, con opacità a chiazze più dense, fino a vero e proprio aspetto di polmone "a favo", che deforma le cupole diaframmatiche. L'evoluzione può essere verso l'enfisema ed il cuore polmonare, con insufficienza respiratoria cronica.

Orticaria

L'orticaria è una reazione vascolare della pelle, in particolare del derma, provocata da stimoli biologici od immunologici. E' caratterizzata dalla comparsa rapida di numerosi rigonfiamenti (pomfi) bianche, porcellanacei, rosei e rossi, associati ad intenso prurito, della durata da alcuni minuti a poche ore, e che scompaiono senza lasciare traccia. Nell'orticaria è determinante il ruolo degli alimenti e di alcuni farmaci. Tra gli alimenti meritano particolare attenzione quelli ricchi di istamina o di tiramina (salumi, formaggi fermentati, pesce conservato, vino, etc.) e quelli istamino-liberatori (crostacei, fragole, cioccolato, pesce, pomodori, ananas). Per quanto riguarda i farmaci sono da ricordare l'aspirina e la penicillina.

Nelle orticarie croniche è più facile trovare una sensibiità agli additivi ed ai coloranti alimentari (tartrazina, sodio benzoato, metabisolfito, etc.). In particolare i solfiti, contenuti in larga misura nei cibi conservati ed in quelli serviti dai ristoranti, possono scatenare violente reazioni nei soggetti allergici. Anche i pneumoallergeni (epiteli animali in particolare) possono provocare orticaria. In questi casi però l'eruzione è sempre accompaganata da intensi sintomi oculorinitici e/o asmatici. Esiste inoltre l'orticaria meccanica da sfregamento e da pressione, orticaria da caldo (colinergica) e da freddo, l'orticaria da stimoli luminosi (orticaria da sole) e da acqua (orticaria acquagenica).

Una condizione simile all'orticaria è l'<u>angioedema</u> (edema angioneurotico o edema di Quincke) in cui l'edema è localizzato nel tessuto sottocutaneo più profondo, povero di terminazioni nervose sensitive, per cui manca, o è minimo, il prurito. Quando l'edema interessa la glottide, il quadro diventa drammatico in quanto può portare a soffocamento per asfissia e determinare la morte in pochi minuti.

Eczema atopico

L'eczema atopico inizia di solito prima dell'anno di vita, ma eccezionalmente prima dei due mesi. Nella metà dei casi le lesioni sono completamente regredite entro i due anni e solo in pochi casi la malattia continua oltre l'età pediatrica. Il decorso è generalmente cronico, recidivante ed è caratterizzato da peggoramenti primaverili ed autunnali e da un netto miglioramento nella stagione estiva. I periodi di benessere, brevi nei primi anni di vita, diventano sempre più lunghi con l'aumentare dell'età. La cute del soggetto è pallida, secca e fortemente pruriginosa. Vi sono implicate le allergie da cibo, come pure quelle da polline e da acari. Morfologia e sede delle lesioni variano in rapporto con l'età.

Nel neonato e nella fase infantile (fino ai due anni) le lesioni sono prevalentemente congeste ed essudative (eritemato-vescicolari od eritemato-essudative e crostose) localizzate più tipicamente al volto ed in particolare alle guance ed alla fronte simmetricamente (zona temporo-zigomatica), con estensione al capillizio. Generalmente sono risparmiate la regione periorale, mentre il tronco e gli arti (superficie estensorie) sono meno frequentemente interessate.

Nei bambini (fino ai dieci anni) prevalgono lesioni eritemato-infiltrative, desquamative e lichenificate che interessano tipicamente le superfici flessorie dei gomiti e delle ginocchia (bilateralmente), la nuca, le palpebre, la regione periorale e quelle auricolari.

Nell'adolescente e nell'adulto si hanno lesioni francamente lichenificate delle superfici flessorie degli arti, nelle grandi pieghe (ascelle, regioni inguinali, collo), con manifestazioni anche isolate alle mani e, in misura minore, ai piedi.

Dermatite da contatto

Trattasi di una reazione infiammatoria della cute di tipo immunitario cellulomediato, provocata dal contatto con agenti estranei all'organismo, in particolare sostanze occupazionali (metalli, solventi, coloranti, farmaci, resine, detergenti, saponi, etc.). Si distingue dalle dermatiti irritative, dovuta all'azione irritante diretta sulle cellule cutanee, che possono andare dal semplice eritema alla necrosi. La fase di sensibilizzazione è più o meno lunga (spesso mesi od anni dopo il contatto iniziale). L'aspetto clinico è caratterizzato da chiazze vescicolari trasudanti e pruriginose, talvolta fissurate e desquamanti, come nell'eczema secco. Origina nel punto di contatto con l'allergene e può estendersi a distanza, specie se l'allergene è incluso in corpi grassi, in liquidi o in prodotti volatili. Può generalizzarsi ed assumere l'aspetto di una eritrodermia. La regressione delle lesioni si verifica lentamente solo con l'eliminazione dell'allergene responsabile, e si ripresenta in occasione di un nuovo contatto. Quando l'esposizione è stata prolungata, può persistere una dermatite residua, in particolare alle mani, che recidiva per l'influenza di fattori aspecifici. Chiazze di eczema provocate dal contatto di particolari sostanze, dette fotoallergeniche, possono manifestarsi nelle zone esposte alla luce.

Congiuntivite

La congiuntivite si manifesta clinicamente con prurito palpebrale e congiuntivale incoercibili, accompagnato da lacrimazione e da marcata fotofobia. Vi si sovrappongono segni irritativi; bruciori, annebbiamento visivo (alla televisione, alla illuminazione fluorescente), difficoltà di fissazione e sensibilità al fumo di sigaretta.

All'esame obiettivo, le palpebre, rovesciate, presentano sia follicoli che papille, specie negli angoli supero-esterno e supero-interno. Nella forma primaverile si ha una congiuntivite carnosa "a pavé di Pompei" con enormi papille serrate le une contro le altre a contorni policiclici. Può associarsi a questo quadro anche una chemosi.

La congiuntivite primaverile, che colpisce sopratutto bambini e giovani tra i 3 ed i 18 anni, si manifesta con intensa fotofobia che inizia a febbraio, prima della comparsa dei pollini di primavera.

Le palpebre possono essere anche interessate da edema di Quincke (rigonfiamento indolore, incolore e translucido con conseguente restringimento della rima palpebrale e facies da esquimese), da orticaria e da eczema (più frequentemente da prodotti di bellezza).

Anafilassi

E' una reazione sistemica acuta, spesso esplosiva, caratterizzata da orticaria, dispnea, collasso e talvolta vomito e crampi addominali. Essa si manifesta in soggetti già sensibilizzati al reincontro con l'allergene responsabile, di solito quando questo entra in circolo. Il grande shock anafilattico, fortunatamente rarissimo, si osserva essenzialmente in seguito ad una iniezione di estratto allergenico, parte del quale è passata in circolo; dopo somministrazione di un farmaco, soprattutto iniezione intramuscolare di penicillina; per punture di imenotteri. L'anafilassi si distingue per la subitaneità dello scatenamento e per la precipitazione dei sintomi con grave minaccia per la vita del paziente, per la notevole reversibilità, salvo eccezioni, della situazione drammatica, sia per effetto di una adeguata terapia, che spontaneamente. L'inizio è estremamente brutale e si verifica nei secondi o, al massimo, nei minuti che fanno seguito alla iniezione scatenante. Il malato avverte un'impressione di malessere generale intenso con sensazione di oppressione toracica e laringea. Questi segni sono spesso preceduti o accompagnati da prurito generalizzato. Nelle forme gravi, il soggetto perde coscienza, la facies è pallida, le pupille dilatate. Le manifestazioni circolatorie dominano il quadro e la prognosi: i toni cardiaci sono molto concitati, le pause non valutabili, la pressione è bassa e a volte non misurabile. In assenza di trattamento adeguato si può avere exitus.

Fisiopatologia delle allergie

L'attenzione e l'interesse per il linfocita sono andati progressivamente crescendo tanto, che le acquisizioni sulle sue funzioni e sul sul ruolo fondamentale nel sistema immunitario hanno aperto il capitolo della moderna immunologia. L'individuazione inoltre delle immunoglobuline IgE come principali vettori dell'attività reaginica e lo studio delle loro caratteristiche hanno consentito un notevole avanzamento nella conoscenza sulla patogenesi delle sindromi atopiche, particolarmente per quanto concerne i meccanismi effettori delle immunoreazioni allergiche.

Basi immunologiche

Il sistema immunitario è costituito da un insieme di cellule capaci di riconoscere varie sostanze distinguendo tra self (proprio) e non self (estraneo) e di agire contro agenti potenzialmente in grado di turbare l'integrità dell'organismo. La componente cellulare più importante del sistema immunitario è rappresentata dal linfocita appartenente a due grandi popolazioni: linfociti T e linfociti B. Entrambi derivano da un precursore comune, la cellula staminale pluripotente emolinfopoietica (dalla quale originano tutte le cellule ematiche), che si differenzia nel midollo osseo in linfociti orientati pre-T e pre-B (Fig. 5).

La cellula pre-T dal midollo osseo migra al timo (organo linfoide primario), dove sotto l'influenza dei fattori timici (timosina, timostimulina, etc.) inizia processi di espansione clonale e di differenziazione che conducono al linfocita T maturo, dotato di competenza immunologica. I linfociti T si distribuiscono quindi negli organi linfoidi periferici (milza e linfonodi), nelle mucose e nella cute, in modo da assicurare il massimo contatto con l'antigene e la conseguente attivazione, nonchè l'acquisizione della memoria immunologica (T-linfociti di memoria, indispensabili in caso di reincontro con lo stesso antigene).

I linfociti T, che rappresentano la maggioranza dei linfociti (70-80%) hanno effetto citotossico, producono linfochine e regolano l'interazione cellulare modulando la risposta all'antigene. Per assolvere alle loro molteplici funzioni i T linfociti si presentano in più sottopopolazioni (Fig.5 e vedi: L. Contu, M. Arras: Popolazioni e sottopopolazioni linfocitarie. Caleidoscopio 45; Medical Systems-Genova, 1989.), ciascuna delle quali specializzata in un compito specifico; la helper/inducer (CD4) e la suppressor/citotossica (CD8), che interferiscono in senso positivo o negativo sui B linfociti e sugli stessi T-linfociti, i linfociti T-effettori, che presiedono alla ipersensibilità di tipo ritardato ed alla citotossicità cellulo-mediata. La popolazione inducer (65% dei T-linfociti circolanti) attiva le altre cellule T, i B linfociti ed i monociti-macrofagi, mentre è a sua volta regolata dalle cellule T-suppressor (35% dei T-linfociti periferici). Lo squilibrio fra queste due sottopopolazioni porta a vari disordini immunologici, quali l'autoimmunità, l'immu-

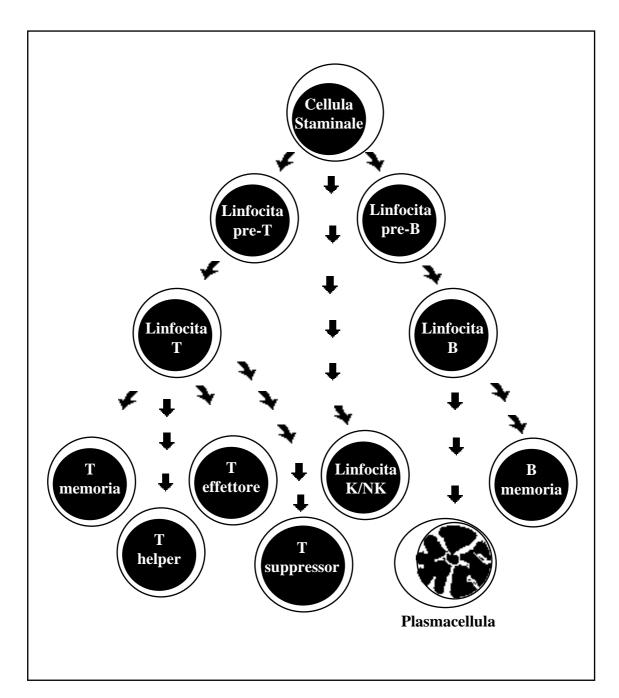


Figura 5. Popolazioni linfocitarie.

nodeficienza, l'ipo e la a-gammaglobulinemia.

La cellula pre-B si differenzia a livello del midollo osseo (equivalente della Borsa di Fabrizio) in linfocita B, che rappresenta il 20% circa dei linfociti circolanti. Una volta attivati dallo stimolo antigenico, dopo la loro trasformazione blastica e l'espansione clonale, i B-linfociti evolvono in plasmacellule destinate a secernere immunoglobuline anticorpali di specificità identica a quella espressa dai loro recettori di membrana (anticorpopoiesi) (Fig. 5). Parte dei linfociti B attivati va a costituire il pool dei B-linfociti di memoria, responsabili della risposta immune secondaria amplicata, susseguente alla reintroduzione nell'organismo dello stesso antigene e caratterizzata da una più rapida e massiva produzione di anticorpi.

Accanto ai linfociti T e B esiste un'altra popolazione linfocitaria denominata "non-B non-T" o "Null Cells", in quanto carente dei marcatori delle cellule immunocompetenti. Tali elementi sono capaci di mediare funzioni citotossiche e per tale motivo vengono indicati con il termine di killer (K) e di natural killer (NK). Essi sono in grado di distruggere cellule infettate da virus o trasformate in senso neoplastico. La dicotomia tra sistema immunitario timo-dipendente e bursa-equivalente spiega l'immunità cellulare e quella umorale, che dipendono rispettivamente dallo sviluppo e dal funzionamento delle due linee cellulari, T e B linfociti.

Oltre ai linfociti, gli elementi cellulari implicati nella risposta immune sono i monociti-macrofagi, i mastociti-basofili e gli eosinofili.

I monociti-macrofagi intervengono nelle immunoreazioni con tre meccanismi: cattura, degradazione e presentazione dell'antigene alle cellule immunocompetenti (Fig. 6). Gli antigeni penetrati nell'organismo per via mucosa, cutanea o ematica sono catturati dai macrofagi della sottomucosa, dei linfonodi e della milza. Le molecole antigeniche vengono rapidamente inglobate dal macrofago e sottoposte a degradazione metabolica con aumento dell'immunogenicità. Così elaborate vengono concentrate sulla membrana macrofagica ed in tal modo presentate ai linfociti T e B.

I mastociti-basofili hanno un posto chiave nella reazione allergica per la loro funzione secretoria che si esplica con la degranulazione e rilascio del contenuto dei granuli nell'ambiente extracellulare (esocitosi). Queste cellule possiedono recettori di superficie per le regioni Fc delle IgE. Finché i recettori restano mobili ed indipendenti nella membrana, la cellula rimane inattiva. Quando i recettori vengono "dimerizzati", cioè portati ad interagire in gruppi di due, si ha rapida degranulazione (Fig. 7).

Ciò accade nelle reazioni allergiche per la contemporanea interazione delle IgE adese su due recettori contigui con un allergene bivalente ("legame a ponte" o fenomeno "bridging").

Gli eosinofili, infine, importanti nel controllo delle infezioni batteriche e nella difesa dai parassiti, rivestono un ruolo considerevole nelle reazioni allergiche. Essi, infatti, rispondendo agli stimoli chemiotattici, si concentrano nella sede flogistica nel tentativo di annullare la risposta della ipersensibilità immediata o reaginica ("pompieri" dell'immunoflogosi). Essi inoltre con le loro proteine basiche, MBP (Major Basic Protein) ed ECP (Eosinophil Cationic Protein), grazie anche all'azione del PAF (Platelet Activating Factor), danneggiano i vari tessuti contribuendo così alla cronicizzazione della immunoflogosi allergica.

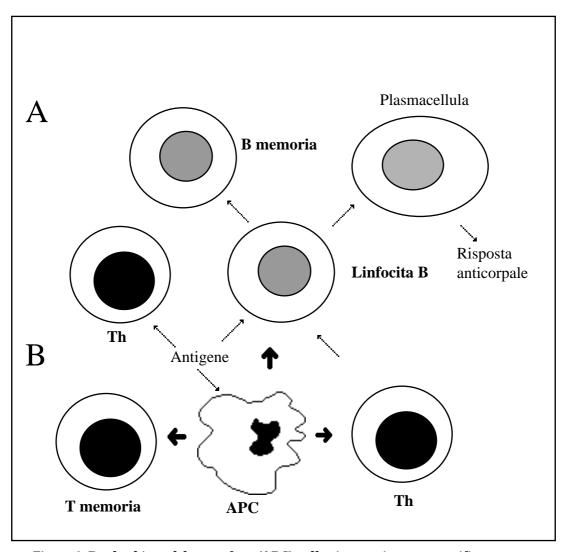


Figura 6. Ruolo chiave del macrofago (APC) nella risposta immune specifica.

A: interazione cellulare tra linfocita Th/B/macrofago; B: cooperazione macrofago/linfocitaTh/linfocita Tc.

Presentazione dell'antigene.

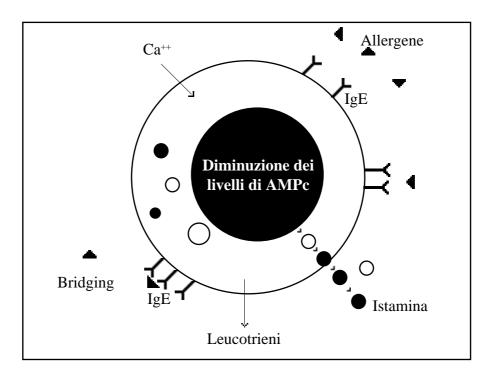


Figura 7. Mastocita e reazione allergica con degranulazione mastocitaria.

Immunoglobuline ed allergia

Protagoniste dell'immunità umorale sono le immunoglobuline prodotte dai B-linfociti attivati. Esse sono proteine sieriche con attività anticorpale costituite da due catene pesanti (H) e due catene leggere (L) unite ad Y da ponti disolfuro (Fig. 8).

Esistono cinque tipi di catene pesanti (, ,µ, ed) che danno il nome alle cinque classi di immunoglobuline (in ordine decrescente di concentrazione): IgG, IgA, IgM, IgD ed IgE (vedi N.P. Kubasik: Ibridomi ed anticorpi monoclonali. Caleidoscopio 31. Gennaio 1988, pagg. 10-33. Medical System Editore-Genova).

Esistono invece due soli tipi di catene leggere, e , per cui una singola molecola immunoglobulinica risulta formata da un solo tipo di catene pesanti e da una o dall'altra delle catene leggere.

Le IgG, le IgD e le IgE sono monomeri, composte cioé da una sola molecola (2 catene pesanti e 2 leggere). Le IgM sono invece polimeri di 5 molecole (pentameri con 10 catene pesanti e 10 leggere), mentre le IgA si trovano in tre forme, come monomeri e come polimeri a due o tre molecole. A tenere unite le 5 unità di IgM e le 2 o 3 di IgA vi sono delle catene aggiuntive di congiunzione J (Joining chains). Un'altra catena polipeptidica

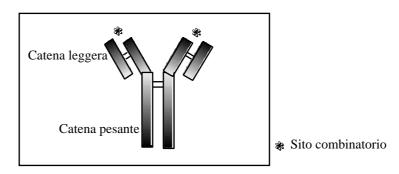


Figura 8. Struttura delle immunoglobuline.

è posseduta dalle IgA secretorie (IgA-S) ed è il componente secretorio Sc (Secretory component).

La molecola immunoglobulinica comprende una regione costante (Fc), in cui la sequenza aminoacidica è fissa in ogni classe di Ig, ed una regione variabile con 2 siti combinatori per l'antigene (Fab) situata alle estremità distali dei bracci della Y. E' la grande varietà di sequenze aminoacidiche possibili nelle regioni variabili a conferire la specificità agli anticorpi, in quanto ogni clone di B-linfociti può produrre la sequenza aminoacidica propria. Di interesse allergologico per il loro coinvolgimento nella reazione allergica sono le immunoglobuline IgE, IgA e IgG, ed in misura minore le IgM, che per l'elevata capacità di legare il complemento (600 volte più delle IgG) sono implicate nella ipersensibilità da immunocomplessi. Le IgD, ancora poco conosciute, pare abbiano solo funzione recettoriale sui linfociti.

IgE. Gli anticorpi reaginici IgE rivestono un ruolo fondamentale nella patogenesi delle malattie allergiche. Nei soggetti atopici, infatti, le IgE totali sieriche sono frequentemente elevate per una particolare capacità che essi hanno di rispondere a determinati stimoli antigenici con la produzione di anticorpi IgE (IgE specifiche sono svelabili nel siero e nelle secrezioni delle mucose). In condizioni normali le IgE sono presenti in minime concentrazioni (<100 UI/ml).

L'attività reaginica delle IgE è conseguenza dell'alta affinità della loro regione Fc per i recettori specifici presenti sulla membrana dei mastociti e dei basofili. La combinazione a ponte fra gli allergeni e le IgE legate alla membrana mastocitaria (minimo 2) scatena una sequenza di eventi biochimici che conducono alla sintesi ed alla liberazione di mediatori chimici (istamina, leucotrieni, etc.) responsabili della sintomatologia allergica. I mediatori chimici inducono infatti alterazioni dei tessuti bersaglio: contrazione della muscolatura liscia bronchiale, dilatazione dei piccoli vasi con aumentata permeabilità capillare, stimolo alla secrezione delle ghiandole mucipare, attivazione piastrinica ed irritazione delle terminazioni nervose cutanee. Queste alterazioni generano i sintomi della ipersensibilità immediata.

IgA. La prevalenza delle plasmacellule IgA-produttrici nelle mucose si riflette in una corrispondente prevalenza delle IgA nelle secrezioni, ove si trovano come dimero legato al frammento secretorio (IgA-S). La presenza delle IgA in tutte le secrezioni (saliva, lacrime, colostro, muco dell'albero respiratorio e del tratto gastroenterico, etc) spiega la

loro importanza nell'assicurare l'omeostasi delle mucose. Le IgA secretorie posseggono, infatti, attività antivirale ed antibatterica e svolgono azione difensiva verso gli allergeni. Il deficit di IgA è probabilmente responsabile di molte manifestazioni di tipo allergico. Infatti la ridotta protezione delle superfici mucose potrebbe favorire lo sviluppo di flora batterica o virale in loco con danneggiamento dell'epitelio e passaggio in circolo di sostanze estranee all'organismo, verso le quali si formerebbero anticorpi reaginici. Il ruolo delle IgA, ed in particolare delle IgA-S, nelle allergopatie è presumibilmente legato alla loro capacità di agire come anticorpi bloccanti, tant'è che quando queste immunoglobuline si uniscono ad un antigene rendendolo non assorbibile, questo perde la capacità di suscitare, anche nel soggetto sensibilizzato, reazioni di tipo allergico.

IgG. Queste immunoglobuline costituiscono circa il 70% di quelle presenti nel siero umano, si trovano in quattro sottoclassi, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, che differiscono tra loro per alcune particolarità strutturali, antigeniche e funzionali. La parte di IgG denominata Fab (frammento antigene-legante) è la regione amino-terminale contenente i siti capaci di legare l'allergene impedendogli di fissarsi alle IgE anticorpali specifiche adese a mastociti e basofili. Questa funzione "bloccante" si traduce, in definitiva, nel ritardare o addiritura nel prevenire il rilascio dei mediatori dalle cellule. La molecola di IgG è presente in circolo con una configurazione a T, ma assume una forma ad Y quando è combinata con un antigene, grazie ad una regione "cardine" (cerniera) presente nelle catene pesanti. Le IgG comprendono la maggior parte degli anticorpi antibatterici, antivirali, antitossici ed antiallergici. Gli anticorpi "bloccanti" allergene-specifici vengono prodotti in seguito alla esposizione all'ambiente naturale od alla somministrazione sistematica di allergeni mediante immunoterapia.

Esistono anche IgG di tipo reaginico (forse IgG4), in grado cioé di provocare una reazione di tipo immediato. IgG-specifiche sono state riscontrate, infatti, spesso associate alle IgE, in molte condizioni allergiche, specie nelle allergie alimentari.

Reazioni allergiche

Penetrato nell'organismo, l'allergene viene captato e manipolato (processazione) dai monociti-macrofagi e presentato quindi come "estraneo" (non self) alle cellule immunocompetenti, i linfociti T e B, che lo riconoscono legandolo alla propria membrana con recettori specifici, si attivano e rispondono con una reazione immediata di tipo umorale (B-linfociti) o ritardata di tipo cellulare (T-linfociti) (Fig. 6) oppure mista.

La risposta immunitaria si articola in molteplici interazioni tra le varie componenti cellulari ad opera delle citochine.

La produzione di IgE da parte dei linfociti B, ad esempio, è regolata positivamente dall'interleuchina-4 (IL-4) e negativamente dal -interferon (-IFN). Varie linfochine prodotte dai T-linfociti agiscono su cellule protagoniste della reazione allergica: IL-3 e IL-4 sono fattori di crescita per distinte popolazioni di mastociti, mentre IL-5 è fattore di crescita per gli eosinofili.

Quattro sono i tipi fondamentali di reazione allergica (secondo Gell e Coombs):

-Tipo I = Ipersensibilità immediata o reazione anafilattica, atopica o reaginica, IgE-

dipendente; il substrato immunologico sono le IgE (es. asma);

-Tipo II = Reazioni citolitiche, citotossiche, citostimolanti e citoinibenti con partecipazione del complemento; substrato immunologico: IgG ed IgM (es. le reazioni trasfusionali):

-Tipo III = Ipersensibilità semiritardata da precipitine, o reazione di Arthus o da immunocomplessi; il substrato immunologico sono gli immunocomplessi IgG od IgM (es. le alveoliti allergiche);

-Tipo IV = Ipersensibilità ritardata o cellulo-mediata; il substrato immunologico sono i linfociti T (es. l'intradermoreazione tubercolinica).

A queste quattro reazioni principali se ne aggiungono altre di combinate, dovute all'associazione di due o più tipi semplici.

Ipersensibilità Tipo I: reazioni atopiche

Si tratta di reazioni caratterizzate da sintomi di ipersensibilità a comparsa rapida (entro 10-20 minuti). E' la degranulazione mastocitaria mediata dalle IgE allergene specifiche a determinare una eccitazione recettoriale negli organi bersaglio modulando in tal modo la sintomatologia allergica, grazie alla liberazione dei mediatori chimici, fra i quali primeggiano l'istamina ed i metaboliti dell'acido arachidonico (Fig. 7).

L'istamina, derivata dall'istidina per decarbossilazione ad opera della L-istidindecarbossilasi, agisce attraverso i recettori H_1 ed H_2 , responsabili i primi della contrazione della muscolatura liscia, della vasodilatazione e dell'aumento della permeabilità capillare, i secondi della ipersecrezione. Attraverso i recettori H_1 ed H_2 l'istamina modula anche la propria liberazione dai granuli mastocitari alterando il rapporto dei cosidetti "secondi messaggeri" cAMP/cGMP. I recettori H_1 aumenterebbero la concentrazione del cGMP, mentre i recettori H_2 eleverebbero il livello di cAMP. E' la diminuzione del cAMP e l'aumento del cGMP ad indurre l'aggregazione dei microtubuli cellulari e quindi l'innesco del rilascio di istamina, per cui gli H_1 ed H_2 -recettori avrebbero effetto feed-back sulla liberazione di nuova istamina.

L'acido arachidonico deriva dai fosfolipidi di membrana per azione della fosfolipasi A_2 , attivata da una serie eterogenea di fattori (stimoli immunologici, infiammatori e fisici) in presenza di un aumento della concentrazione intracellulare di calcio (Ca^{++}). Una volta liberato, l'acido arachidonico può essere metabolizzato rapidamente da due enzimi: la cicloossigenasi e la 5-lipoossigenasi (Fig. 9).

Per via cicloossigenasica esso dà origine alla prostaciclina (PGI₂), alle prostaglandine (PGG₂ e PGH₂) ed ai trombossani (TX); per via lipoossigenasica costituisce i leucotrieni (LT).

I leucotrieni in particolare si sono rivelati potenti mediatori chimici dell'allergia. I prodotti attivi LTC₄, LTD₄ e LTE₄, costituenti l'SRS-A (Slow Reacting Substance of Anaphilaxis) sono attivi specialmente sul distretto microcircolatorio e sulla muscolatura liscia bronchiale con azione spasmogena asmatizzante, lenta, intensa e protratta nel tempo. Essi agiscono preferenzialmente sui bronchioli terminali con attività broncocostrittrice da 100 a 1000 volte più potente dell'istamina. L'azione broncospastica dei leucotrieni è facilitata dalla iperreattività bronchiale dovuta al blocco dei recettori -adrenergici per disautonomia dei meccanismi omeostatici di natura

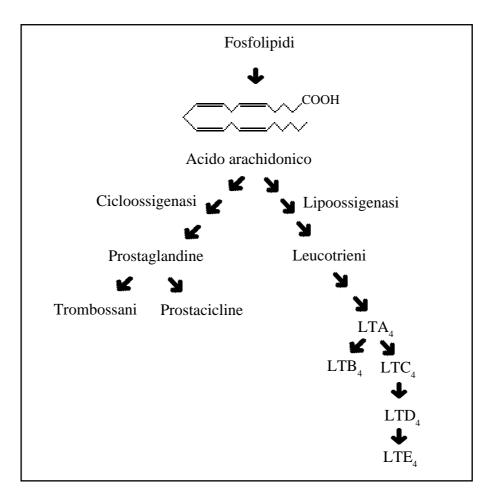


Figura 9. Cascata metabolica dell'acido arachidonico.

simpatica e parasimpatica (ipertono vagale), e per alterata funzione del sistema peptidergico con prevalenza della "Sostanza P" sul VIP.

Altri mediatori chimici liberati dai mastociti sono: il Neutrophil Chemotactic Factor (NCF-A) con azione chemiotattica per i neutrofili umani, l'Eosinophil Chemotactic Factor (ECF-A) con azione di richiamo sugli eosinofili ed il Platelet Activating Factor (PAF) che amplifica la risposta infiammatoria, tutti responsabili della "fase tardiva" della reazione allergica, caratterizzata da edema ed infiltrato di polimorfonucleati.

Nella reazione allergica si distinguono così due momenti, uno immediato, scatenato dalla interazione IgE-allergene, che comporta il rilascio dei mediatori chimici mastocitari, tra cui l'istamina ("fase immediata"), alla quale segue una "fase tardiva" (6-9 ore dopo), nella quale si assiste ad un notevole infiltrato di cellule, in particolare eosinofili (20-70%) e neutrofili, richiamati nel teatro della reazione dai fattori chemiotattici (ECF-A e NCF-A) liberati dai mastociti.

Ipersensibilità di tipo II: reazioni citotossiche

Tali reazioni avvengono quando l'anticorpo reagisce con antigeni o apteni intimamente legati a cellule o tessuti. Alla immunoaderenza segue l'attivazione del sistema complementare con successiva citolisi e danno tessutale. Questi effetti citotossici si verificano nelle reazioni trasfusionali, in alcune manifestazioni di autoimmunità ed in alcune forme di allergie ai farmaci.

In altre situazioni gli anticorpi, anzichè avere effetto citolitico, determinano un effetto stimolatorio, come accade per la tiroide nel morbo di Basedow. Altre volte ancora l'anticorpo rivolto contro recettori particolari di cellule deputate alla secrezione di ormoni o di neurotrasmettitori ne blocca l'attività, come è stato ipotizzato per il diabete mellito e nella miastenia gravis.

Ipersensibilità di Tipo III: reazioni da immunocomplessi

Sono reazioni che derivano dal deposito di complessi antigene-anticorpo (immuno-complessi) circolanti all'interno dei vasi e nei tessuti. Tali complessi possono attivare il sistema del complemento portando alla liberazione di amine vasoattive ed all'aggregazione piastrinica. Quando l'antigene è in eccesso, si formano complessi solubili che provocano reazioni generalizzate, come nella malattia da siero e nella nefrite glomerulare. L'innesco della reazione si ha quando un antigene, raggiunte le mucose, si unisce con le IgG o le IgM (precipitine) che trova in eccesso, formando degli aggregati che si accumulano lungo le lamine basali restando intrappolati. Il complemento vi si attacca ed il complesso immune che ne risulta, stimolando i mastociti alla liberazione di istamina, provoca vasodilatazione ed edema. L'accumulo locale di neutrofili e di eosinofili sarebbe un fatto secondario. Questo meccanismo è ritenuto responsabile della panarterite e di altre vasculopatie disseminate da ipersensibilità, come pure delle alveoliti allergiche.

Ipersensibilità di Tipo IV: reazione ritardata

Le reazioni di questo tipo possono essere definite come reazioni cellulari che evolvono lentamente (24-48 ore), modulate dai linfociti T e dai macrofagi. Derivano da citotossicità diretta dei linfociti T sensibilizzati o dalla liberazione di linfochine oppure dalla combinazione dei due meccanismi. Le conseguenze della lesione citotossica sono edema e necrosi della parte interessata con lesioni vasali che possono arrivare fino alla trombosi. Esempi tipici di reazione cellulo-mediata sono le reazioni alla tubercolina, la dermatite da contatto e la sindrome da rigetto dei trapianti.

Diagnostica allergologica

Di fronte ad un quadro clinico sospetto di allergopatia è necessario impostare una strategia diagnostica che consenta di confermare od escludere lo stato allergico ed eventualmente riconoscere gli allergeni responsabili. Premessa fondamentale è una buona e circostanziata anamnesi, cui devono seguire le indagini in vivo ed in vitro più opportune.

Anamnesi

Anamnesi familiare

La storia clinica è requisito essenziale per una diagnosi eziologica corretta. Di qui l'importanza della raccolta dei dati anamnestici. Sapendo che oltre la metà degli allergopatici presenta una familiarità atopica, si deve sempre ricercare nel gentilizio per almeno due generazioni la presenza di manifestazioni allergiche.

Anamnesi fisiologica

E' necessario poi avere accurate notizie sulle abitudini di vita, specie alimentari, del paziente. L'indagine va estesa all'ambiente domestico per sapere se il paziente viene a contatto con materassi, cuscini e trapunte di lana o di piume, con moquette, tappezzeria e tendaggi che possono contenere una grande quantità di polvere, acari e muffe. E' inoltre importante stabilire con quali animali il paziente viene a contatto, dato l'elevato potere allergizzante della loro forfora (specie gatto, cane e cavallo).

Anamnesi professionale

In relazione con l'ambiente di lavoro va considerato il contatto con solventi, vernici, acidi, etc. a prevalente azione irritativa, e con sostanze che determinano reazioni allergiche asmatiformi IgE-mediate, quali etilendiamina, colofonia, ossido di etilene, sali di platino, toluene, etc. E' utile avere una minuziosa descrizione del lavoro eseguito (metodi, sostanze usate, gesti professionali), dei mezzi di prevenzione attuati (abbigliamento, guanti, maschere, creme-barriera, etc), dell'ambiente di lavoro (polverosità, umidità, illuminazione, etc.), dell'influenza del riposo settimanale e delle ferie sulle allergopatie e conoscere le regioni corporee in cui è iniziata la dermatite e quelle alle quali si è successivamente diffusa.

Anamnesi patologica remota

Particolare attenzione deve essere rivolta ad accertare se il paziente abbia presentato in passato altre manifestazioni allergiche. L'anamnesi deve essere inoltre molto precisa riguardo all'esistenza di eventuali reazioni a farmaci (penicillina, sulfamidici, aspirina e piramidone).

Anamnesi patologica prossima

Le modalità d'insorgenza dell'episodio morboso possono fornire utili elementi per giungere ad un'esatta diagnosi eziologica. E' importante accertare la periodicità e la frequenza della sintomatologia allergica, la ricorrenza primaverile, estiva o autunnale (pollinosi), le variazioni a seconda delle condizioni meteorologiche, la coincidenza con modificazioni di condizioni ambientali (cambio di abitazione, di attività lavorativa, di clima, etc.), la concomitanza con particolari condizioni di ordine fisiologico (pubertà, mestruazioni, gravidanza, climaterio) o patologiche (affezioni respiratorie, disturbi digestivi), il luogo di residenza (eventuale vicinanza di fabbriche, di fattorie, etc.), l'ambiente in cui insorgono i sintomi (in casa, all'aperto, sul posto di lavoro), l'orario in cui le manifestazioni cliniche si evidenziano maggiormente. E' inoltre necessario sapere se il paziente abbia effettuato precedentemente accertamenti diagnostici per allergopatie, quanto tempo addietro e con quale esito. Infine devono essere valutati i benefici delle eventuali terapie praticate dal paziente.

Prove allergologiche

Le prove allergologiche specifiche consentono, nella maggior parte dei casi, di individuare l'agente eziologico delle sindromi allergiche, confermando e chiarendo i sospetti e le ipotesi derivanti dall'indagine anamnestica. Le ricerche oggi in uso comprendono accertamenti sia in vivo che in vitro. Sono in vivo le cutireazioni (Prick o Schratch test ed Intradermoreazione), il Patch-test ed i tests di Provocazione specifica (nasale, bronchiale ed alimentare); sono invece in vitro il PRIST, il RAST ed il dosaggio delle Precipitine plasmatiche. Un esame spia, ormai poco usato per la sua aspecificità, è la ricerca degli eosinofili (ritenuti un buon marker delle reazioni IgE-mediate) nel sangue periferico e nelle secrezioni.

Cutireazione (skin test)

E' sempre consigliabile effettuare come prima tappa i tests cutanei, dotati di buona specificità ed ottima tollerabilità da parte dei pazienti. Gli estratti diagnostici usati sono costituiti da soluzioni acquose o glicerinate dell'allergene (per intradermoreazione si usano diluizioni in soluzione salino-fenicata 1:10, 1:100 e 1:1000 dell'estratto concentrato). Di norma le prove diagnostiche cutanee vengono effettuate sulla superficie flessoria dell'avambraccio (si possono usare anche le superfici flessorie del braccio ed il dorso) in paziente che deve essere a digiuno di farmaci antiallergici da almeno tre giorni (per l'Astemizolo 30 giorni).

La tecnica è la seguente:

-Prick test: consiste nel deporre una goccia di estratto da testare sulla cute e nel pungere, con un lieve movimento di sollevamento, l'epidermide in modo da consentirne l'introduzione nella cute. Devono essere sempre effettuati in parallelo i controlli negativo (con soluzione fisiologica o soluzione glicerinata) e positivo (istamina). L'eventuale reazione si manifesterà dopo 10-30 minuti.

-Scratch test (test per scarificazione): è un metodo analogo al precedente. In questo caso si pratica con una lancetta una leggera scarificazione cutanea lunga circa 0,5 cm, senza provocare fuoriuscita di sangue. Si deposita poi sulla parte scarificata una goccia di estratto allergenico da saggiare. La valutazione della reazione avviene come per il Prick-test

-Intradermoreazione: si introduce mediante siringa (tipo insulina) con ago disposto quasi parallelamente alla superficie cutanea 0,02 ml di estratto diluito nella parte superficiale della cute in modo tale da determinare un piccolo pomfo. Anche in questo caso vanno effettuati i controlli positivo (istamina 0,1 mg/ml) e negativo 0,02 ml di soluzione fisiologica). La lettura del test va eseguita dopo 5-15 minuti. Possono presentarsi anche reazioni ritardate (dopo 24-48 ore).

La lettura e l'interpretazione dei risultati viene così attuata:

- a) nessuna differenza dal controllo negativo = Neg.-
- b) eritema con pomfo appena accennato = pos.+
- c) pomfo con ø fino a 10 mm = pos.++
- d) pomfo con ø di oltre 15 mm e pseudopodi = pos.+++

Prick-test e scratch-test sono preferibili all'intradermoreazione perché virtualmente indolori, con basso rischio di reazioni sistemiche indesiderate, sono di facile esecuzione e di altrettanto facile interpretazione (con minor numero di false positività), hanno maggiore stabilità degli estratti diagnostici e consentono di testare un maggior numero di allergeni in unica seduta.

Come screening di base per le allergie respiratorie è consigliabile seguire il seguente schema tipo:

- -Pollini: Mix Graminacee, Mix Composite, Parietaria officinalis, Mix Piante;
- -Inalanti: Mix Polveri, Mix Fibre, Dermatophagoides pteronyssinus e farinae, Glicypagus domesticus;
 - -Derivati epidermici: Mix Derma, Mix Piume;
 - -Miceti: Alternaria t., Aspergillus f., Cladosporium h.;
 - -Altri eventuali allergeni suggeriti dall'anamnesi.

Patch-test

Questo test viene impiegato per la diagnosi eziologica delle dermatiti allergiche da contatto, che riproduce "in miniatura" e sulle quali fornisce risposte definitive. Per l'esecuzione del test si utilizza un apparato testante costituito da un disco di cellulosa di 1 cm di ø (nel quale viene deposto il materiale aptenico) e di un cerotto anallergico. Il materiale aptenico risulta formato da soluzioni (in acqua distillata, o alcool etilico, o etere, o acetone, od olio d'oliva) o, preferibilmente, da pomate (in vasellina gialla o bianca), in cui l'aptene puro viene incorporato a concentrazioni note, inferiori a quelle aggressive, ma idonee a provocare una risposta specifica. Le pomate apteniche sono contenute in siringhe di plastica da 5 a 10 ml che montano, al posto dell'ago, coni di polietilene ad apice forato, chiusi da controconi.

La dose di materiale aptenico corrisponde a 0,3-0,5 cm del filamento che esce dal cono (oppure 1-2 gocce quando il veicolo è liquido). Il paziente viene testato con una serie di sostanze preordinata comprendente i più comuni apteni, cui si aggiungono, su base anamnestica, serie apteniche integrative. Solo quando il Patch test risulta negativo (con

anamnesi e clinica probanti la ipersensibilità), l'esame può essere completato con sostanze sospette fornite dal paziente stesso.

Il Patch-test si esegue sul dorso, ai due lati della colonna vertebrale, applicando da 4 a 6 strisce di 5-6 supporti fissati con cerotto in orizzontale o in verticale. L'apparato viene rimosso dopo 48-72 ore. Nel frattempo il paziente deve evitare di fare il bagno, non deve eseguire movimenti che possano staccare i cerotti, deve avere l'avvertenza di non grattarsi qualora comparisse prurito. La lettura viene fatta 30-60 minuti dopo la rimozione dei cerotti (tempo necessario perché si attenui l'effetto-cerotto). Altre letture vengono eseguite anche dopo ulteriori 24-48 ore ed oltre, non essendo infrequenti positività al di là dei 5 giorni dalla rimozione dei cerotti.

L'interpretazione dei risultati avviene secondo il seguente score:

- a) cute integra = Neg.-
- b) eritema con iniziale presenza di papule e vescicole, rilievo apprezzabile con la digito-palpazione = Pos. +
- c) papule e vescicole evidenti = Pos. ++
- d) Confluenza di vescicole in bolle = Pos. +++

Una variante del Patch-test è rappresentata dallo Scratch-Patch-test (Patch-test a contatto immediato), che viene applicato su atopici nell'orticaria da contatto ed, eccezionalmente, nelle allergie da farmaci. Sulla cute preparata mediante scarificazione viene fatto aderire il materiale aptenico (farmaci) o antigenico (alimenti) con l'apparato testante. Dopo 15-30 minuti l'apparato viene rimosso e si valuta la reazione, ritenuta positiva se di tipo eritemato-pomfoide con pseudopodi, pruriginosa, di dimensioni pari o superiori alla metà di quella provocata da una goccia (0,02 ml) di istamina applicata senza apparato testante.

Test di provocazione (challenge test)

I tests di provocazione specifici riproducono *in vivo* le condizioni responsabili della sintomatologia clinica accusata dal paziente. La loro principale indicazione è data dalla chiarificazione del ruolo svolto dall'allergene nella patogenesi della allergopatia, quando gli altri criteri diagnostici *in vivo* ed *in vitro* si sono dimostrati insufficienti. Questo succede quando si ha discordanza tra anamnesi, prove cutanee e RAST, per cui i tests di provocazione servono a svelare sia false positività che false negatività. Sono essenzialmente rappresentati dal Test di Provocazione Nasale (TPN), dal Test di Provocazione Bronchiale (TPB) e dal test di provocazione alimentare (TPA).

-<u>Test di Provocazione Nasale</u>: consiste nella somministrazione endonasale di un potenziale allergene e nella valutazione della reazione che ne scaturisce. E' la prova della eventuale sensibilizzazione della mucosa nasale ottenuta interrogando direttamente l'organo di shock. L'inalazione dell'allergene avviene mediante aereosol o nebulizzazione con spray dosati o con dosimetro elettronico automatico, che consentono l'erogazione di piccolissime quantità allergeniche a concentrazione desiderata, evitando così sintomi fastidiosi per il paziente (starnuti, prurito nasale, rinorrea sierosa). L'unica risposta da indagare è la permeabilità delle fosse nasali, misurabile mediante rinoreomanometria (RRM) anteriore. La misurazione della resistenza respiratoria nasa-

le deve essere praticata valutando la conduttanza delle fosse nasali al tempo 0, 10 minuti dopo un puff di soluzione di solvente (controllo negativo) e 20 minuti dopo la somministrazione dell'allergene prescelto (partendo dalla concentrazione più bassa). Il test è considerato positivo quando la conduttanza diminuisce del 25% circa rispetto alla basale. Se il test risulta negativo, ogni 20 minuti si spruzza nella fossa nasale una soluzione allergenica a concentrazione superiore e si procede alla misurazione rinoreomanometrica.

-<u>Test di Provocazione Bronchiale</u>: è molto importante nella diagnosi di asma allergico. Una prima fase consiste nel valutare mediante spirometria alcuni parametri di funzionalità respiratoria, quali capacità vitale (VC), volume espiratorio massimo al secondo (VEMS), volume espiratorioforzato in 1 sec (FEV 1) e la massima velocità di flusso espiratorio (PEFR). Si passa quindi alla somministrazione per via aerosolica (mediante turboinalatore per gli estratti diagnostici in capsula) di una soluzione di controllo (metacolina) al fine di valutare l'iperreattività aspecifica. Se non intervengono variazioni dei parametri spirometrici superiori al 5%, si passa alla terza fase, caratterizzata dalla somministrazione dell'allergene a concentrazioni crescenti, tenendo sempre il paziente sotto controllo spirometrico. I valori di funzionalità respiratoria registrati mediante spirometro vengono rilevati al tempo 0 e 5, 15 e 30 minuti dopo ogni inalazione. Il valore registrato al 30º minuto viene utilizzato come valore di partenza per il test successivo. I controlli per la reattività semiritardata sono effettuati ogni ora, dalla 3ª alla 8ª, dopo l'ultima inalazione. Le curve di VEMS vengono fatte ripetere 3 volte ad ogni tempo, prendendo in considerazione sempre i valori massimi registrati. Il test è da considerare positivo quando sono presenti alterazioni della VC, della VEMS e della PEFR superiori al 20% rispetto al tempo zero.

-Test di provocazione alimentare: si applica in soggetti con allergopatia di probabile origine alimentare (orticaria, asma, etc). Anzitutto si introduce una dieta di eliminazione molto ristretta (ipoallergenica) con alimenti che raramente danno manifestazioni allergiche (riso, agnello, alcuni tipi di frutta e verdura, pochi condimenti), da continuare per tre settimane. In caso di insuccesso o successo parziale, la dieta va ulteriormente ristretta o modificata. Una volta raggiunta la remissione della sintomatologia, si introducono, in tempi successivi, le cosidette "diete di scatenamento", allo scopo di riconoscere l'alimento o gli alimenti "offending". I vari alimenti vengono reintrodotti uno per uno od a gruppi, annotando sul diario giornaliero l'evoluzione delle lesioni e l'eventuale ricomparsa del prurito. La dieta di scatenamento deve essere seguita per più giorni con lo stesso alimento e deve risultare positiva per almeno 2 giorni. Il test di provocazione alimentare può essere più modernamente eseguito con il Test-Dose, sempre in regime di dieta, utilizzando gli alimenti liofilizzati in capsule di gelatina a dosaggio prefissato. La stessa tecnica può essere anche utilizzata per i più importanti additivi alimentari, pure in capsule di gelatina.

PRIST (Paper-Radio-Immuno-Sorbent-Test)

Questo test è in grado di rivelare piccole quantità di IgE (fino a 0.5~UI/ml) presenti nel siero e nelle secrezioni. Esso si basa sul principio della fissazione del primo anticorpo ad un supporto insolubile solido (fase solida) costituito da un disco di carta (o micro-

pozzetto, o coated tube), successiva reazione con il campione in esame ed evidenziazione delle IgE tramite un secondo anticorpo marcato con ¹²⁵I (RIA) o con enzima (EIA). Nella provetta di reazione si mette un disco di carta a cui sono covalentemente legati anticorpi anti-IgE che reagiscono durante una prima incubazione (di 3 ore) con le IgE presenti negli standards e nel campione formando un immunocomplesso disco-(anti-IgE)-IgE. Dopo ripetuti lavaggi con soluzione fisiologica, si aggiungono anticorpi anti-IgE marcati che formano, durante la seconda incubazione, un complesso tipo "sandwich" con le IgE legate al disco di carta, anti-IgE—IgE—anti-IgE-¹²⁵I (Fig. 10). Allontanata con opportuni lavaggi la radioattività libera, viene misurata la radioattività del complesso mediante -counter. Più elevata è la radioattività legata al disco, maggiori

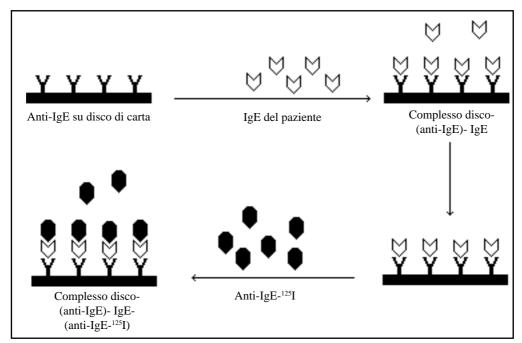


Figura 10. Schema operativo del PRIST.

sono le IgE presenti nel campione testato, esistendo una proporzionalità diretta fra radioattività legata e concentrazioni di IgE nel campione. La quantità di IgE si ricava per interpolazione sulla curva di taratura, eseguita parallelamente ad ogni dosaggio con gli standards a concentrazione nota: 0,5-1-2,5-7,5-20-50-100 UI/ml (1 UI/ml=2,4 ng/ml), le cui percentuali di radioattività sono poste in rapporto con le rispettive concentrazioni su carta semilogaritmica.

Il siero viene in genere usato diluito 1:10; qualora si superino le 800 UI/ml di IgE, è opportuno ripetere l'analisi con ulteriori diluizioni, mentre bisogna ripetere la prova su siero indiluito se si sono ottenuti valori inferiori a 10 UI/ml. I valori normali di IgE nell'adulto sono inferiori a 100 UI/ml. Nel bambino i valori di IgE variano secondo l'età con un progressivo aumento fino ai 10 anni, restando comunque sempre inferiori a 20

UI/ml, e stabilizzandosi verso i 15-20 anni nel range di normalità degli adulti. Nel neonato, da zero ad un anno, i valori normali di IgE non superano le 3 UI/ml.

Il dosaggio delle IgE totali può essere effettuato anche con metodica immunoenzimatica (EIA) ed immunofelometrica.

La concentrazione di IgE è significativamente aumentata nella maggior parte dei pazienti con ipersensibilità di tipo Iº con quadri clinici di asma bronchiale, rinite, orticaria ed eczema atopico. Tuttavia nell'ambito delle allergopatie vi sono ampie oscillazioni nei valori delle IgE in rapporto al numero degli allergeni cui il paziente è sensibilizzato, alla durata della sintomatologia (brevi malattie atopiche come l'orticaria danno spesso valori normali di IgE) ed allo stimolo antigenico diretto (aumento nei pollinosici durante la fioritura e nella fase iniziale della immunoterapia).

Oltre che nelle allergopatie, alti valori di IgE sono riscontrabili nelle parassitosi intestinali, nelle aspergillosi e nei casi di mieloma-IgE.

Il dosaggio delle IgE può pertanto essere utilizzato per avallare l'esistenza di un'allergopatia, per confermare od escludere l'origine allergica di alcune malattie, per segnalare nei neonati una predisposizione verso malattie allergiche (sopratutto nei casi con anamnesi familiare positiva).

Il PRIST può essere effettuato anche se il paziente ha sintomatologia in atto, o è in trattamento terapeutico con antiallergici (antiistaminici, cortisonici, DSCG, etc).

RAST (Radio-Allergo-Sorbent-Test)

Il RAST è un test che consente di rilevare, con una sensibilità dell'ordine dei nanogrammi, le IgE allergene-specifiche. L'allergene viene legato covalentemente ad un disco di cellulosa del diametro di 5 mm (fase solida), preattivato con bromuro di cianogeno (oppure in allergosfere di polistirene rugoso con ø di 6,4 mm, o in coated tube).

Nella provetta di reazione il complesso disco-allergene viene incubato per 3 ore con

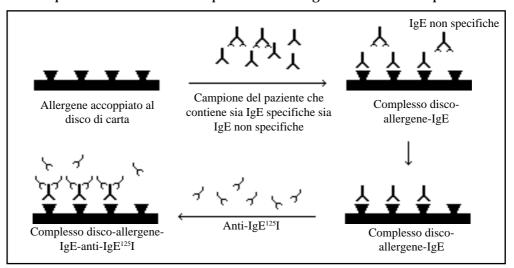


Figura 11. Schema operativo del RAST.

una piccola quantità di campione in esame. Durante l'incubazione le IgE specifiche, eventualmente presenti, si fissano all'allergene formando un complesso disco-allergene-IgE specifiche. Dopo aver allontanato con appositi lavaggi i componenti del campione che non hanno reagito con l'allergene, si aggiunge un anticorpo anti-IgE, marcato con¹²⁵I, in modo da formare un complesso disco-allergene-IgE specifiche-Anti-IgE-¹²⁵I (Fig. 11).

Se il soggetto in esame possiede reagine verso l'allergene legato al disco, le IgE presenti si attaccano al supporto insolubile e vengono rivelate dalla radioattività delle anti-IgE marcate. Esiste un rapporto di proporzionalità fra la concentrazione delle IgE specifiche e la radioattività rilevata dal -counter.

Per l'interpretazione dei risultati si esegue una curva standard con quattro sieri di controllo A-B-C-D a concentrazioni decrescenti di IgE specifiche, in rapporto alla quale viene assegnata al campione in esame una classe di positività da 1 a 4, o la classe 0 negativa (Fig. 12).

La corrispondenza tra i risultati del RAST e dei test cutanei oscilla intorno al 95%, in rapporto con la purezza dell'allergene. Oltre che nel siero è possibile eseguire il RAST

Classi RAST	Interpretazione			A	В	С
Classe 4 IgE Specifiche molto elevate	Confermata sensibilità a singolo allergene. Non necessari ulteriori dosaggi	Confermata sensibilità a singolo allergene. Valutare opportunità di ulteriori dosaggi	Atopia confermata. Probabile necessità di ulteriori dosaggi IgE specifiche. Considerare lo stato allergico	17,5	30	20
Classe 3 IgE Specifiche elevate	Confermata sensibilità a singolo allergene. Non necessari ulteriori dosaggi	Confermata sensibilità a singolo allergene. Valutare opportunità di ulteriori dosaggi	Atopia confermata. Probabile necessità di ulteriori dosaggi IgE specifiche. Considerare lo stato allergico	3,5	30	20 4.0
Classe 2 IgE Specifiche moderate	Possibile sensibilità a singolo allergene. Necessari ulteriori dosaggi	Caso dubbio. Atopia non definita. Necessari ulteriori dosaggi	Atopia probabile. Necessitano ulteriori dosaggi IgE specifiche. Considerare lo stato allergico	0.7	15 15 3.0	4.0
Classe 1 IgE Specifiche basse	Allergia improbabile. Considerare ulteriori tests	Allergia improbabile. Considerare ulteriori tests	Atopia sospetta. Considerare ulteriori dosaggi IgE specifiche. Valutare il quadro clinico	0,7	3.0 3.0	
Classe 0 IgE Specifiche non evidenziabili	Atopia esclusa	Atopia esclusa	Atopia sospetta. Considerare ulteriori dosaggi IgE specifiche. Valutare il quadro clinico	0,33	,	0,35 0,35
	Bassi	Intermedi	Elevati	0	0	U
	(<25kU/l)	(<25-100 kU/l)	(>100 kU/l)	ı	v	
Livelli IgE Totali						

Figura 12. Interpretazione del RAST. La colonna A indica i valori espressi in Unità Phadebas/Phadezym RAST, la colonna B i valori in Unità Internazionali ALASTAT e la colonna C i valori in Unità Internazionali FAST.

anche nelle secrezioni (nasale, bronchiale, lacrimale, etc.), con risultati sostanzialmente analoghi. Tuttavia questo tipo di analisi è riservata alla ricerca ed a casi particolari di allergia.

Data la sovrapponibilità RAST-prove cutanee, il RAST può benissimo essere usato in alternativa ai test cutanei. In alcuni casi però una corretta diagnosi allergologica è possibile solo con l'uso del RAST e cioé:

- 1) nella prima infanzia (pazienti di età inferiore ai 4 anni), sia per una iperreattività cutanea tipica del bambino, sia per la scarsa collaborazione del piccolo paziente;
- 2) nel dermografismo (urticaria factitia), quando cioé la cute del paziente è particolarmente reattiva agli stimoli meccanici, per cui vengono resi poco attendibili (falsi positivi) i risultati dei tests cutanei;
 - 3) nella dermatite diffusa, in cui non è tecnicamente possibile eseguire i test cutanei;
- 4) con allergeni molto reattivi, come veleno d'insetti e alcuni farmaci, che anche in dosi minime possono esporre il paziente a reazioni anafilattiche generalizzate;
- 5) durante trattamento farmacologico con cortisonici, antiistaminici, teofillinici, etc., che possono interferire sulle cutireazioni ma non nel RAST.

La presenza di IgE specifiche, documentata da un RAST positivo, non è necessariamente collegata a manifestazioni cliniche per quell'allergene; consente però di ipotizzare una futura sintomatologia (fase pre-clinica).

Recentemente sono state messe a punto delle metodiche per il RAST di tipo immunoenzimatico (con risultati sovrapponibili a quelli del metodo RIA), in cui al posto dello ¹²⁵I si impiega come marcatore un enzima, la -gallattosidasi. Nei metodi ELISA alla reazione immunologica deve seguire quella enzimatica mediante l'aggiunta di una soluzione di sviluppo costituita dal substrato per l'enzima e da un riducente, in modo da ottenere una reazione colorimetrica misurabile in spettrofotometria. Si può anche usare un substrato fluorogenico (metodica FAST) ed in tal caso, anziché una reazione colorimetrica, si ottiene una fluorescenza misurabile con apposito fluorimetro.

Un importante progresso nel versante della praticità è rappresentato dalla metodica di dosaggio delle IgE specifiche basato sulla chemioluminescenza (MAST), quella basata sul principio dell'allergene in fase liquida e quella con la nuova fase solida (un polimero idrofilo), in immunocapsule, ad alta capacità di legame specifico.

Precipitine

E' noto da tempo che particolari allergeni (ad esempio: i miceti) possono suscitare una risposta immunologica mediata da anticorpi precipitanti di tipo IgG o più raramente, IgM, che fissano il complemento formando con l'antigene dei complessi immuni. Le precipitine eventualmente presenti nel siero vengono evidenziate mediante l'immunodiffusione doppia secondo Ouchterlony. Si utilizzano a tale scopo delle piastre di Petri contenenti uno strato di agarosio in cui sono ricavati dei pozzetti (uno centrale e sei periferici). Nel pozzetto centrale viene posto il siero da esaminare, in quelli periferici i diversi antigeni sospetti (il liquido deve colmare il pozzetto senza fuoriuscire). Fatta la deposizione, si ricoprono la piastre e si tengono in ambiente umido entro un contenitore ermeticamente chiuso, a temperatura ambiente, per 24-48 ore. Avvenuta la doppia diffusione (l'uno verso l'altro) del siero e degli antigeni impiegati, si passa alla lettura.

Si pone la piastra sopra uno sfondo nero e la si illumina con un fascio di luce incidente, in modo da rendere visibili eventuali linee di precipitazione antigene anticorpo (baffo), segno di positività. Tale metodica fornisce indicazioni semiquantitative e, soprattutto, qualitative in merito all'identità o meno di anticorpi precipitanti (precipitine) verso alcuni miceti (Alternaria tenuis, Aspergillus fumigatus, Candida albicans, Cladosporium herbarum, etc.) e verso antigeni di pennuti (siero ed escrementi di piccioni e papagallini).

Protocollo diagnostico

L'approccio al malato deve iniziare sempre con una buona indagine anamnestica secondo uno schema operativo standardizzato (Fig. 13), che permette l'inquadramento del caso.

Si passa quindi alle prove allergologiche vere e proprie, fra le quali il metodo di elezione è rappresentato dalle prove allergometriche cutanee (Cutireazione), che consentono, pur nella loro semplicità e praticità operativa, di saggiare rapidamente (nel giro di pochi minuti) un buon numero di allergeni con risultati attendibili e con l'indubbio vantaggio del confronto diretto con il paziente. Un test cutaneo positivo, non corredato da una storia anamnestica compatibile, deve sempre essere confermato dal RAST ed eventualmente da un test di provocazione. Il RAST rappresenta il secondo gradino diagnostico, da utilizzare nei casi di sospetta allergopatia con prove cutanee negative o dubbie, o non eseguibili (vedi pag. 35). Esso presenta una buona correlazione con i tests cutanei e va sempre eseguito in maniera mirata (Fig. 14) verso gli allergeni sospetti di essere agenti causali della allergopatia. I test di provocazione costituiscono il terzo gradino del protocollo diagnostico allergologico, da somministrare esclusivamente quando le prove cutanee e la ricerca delle IgE specifiche abbiano dato esito negativo o siano dubbie in soggetti con il fondato sospetto di allergopatia. L'assenza di allergia (la non atopia) viene confermata dal dosaggio delle IgE totali (PRIST), che dovrà risultare entro il range di normalità.

L'interpretazione dei tests è data dal confronto tra i dati anamnestici e l'esito delle prove allergometriche.

Quando i tests sono positivi, ci si può trovare di fronte a:

- 1) vera positività eziologica (corrispondenza tra dati anamnestici e l'esito dei tests);
- 2) reazioni di gruppo per cross-reattività da antigeni comuni fra i vari gruppi di allergeni;
- 3) reazioni positive pre-cliniche in pazienti con familiarità allergica, ma ancora senza sintomatologia;
- 4) positività multipla insieme con positività eziologica;
- 5) reazioni positive post-cliniche in pazienti già trattati con ITS, clinicamente guariti con permanenza dello stato allergico.

Nelle reazioni negative si può trattare di:

- 1) forme non imputabili a patogenesi allergica;
- 2) allergopatie di insorgenza recente;
- 3) alterata o esaurita reattività del soggetto, perchè defedato;

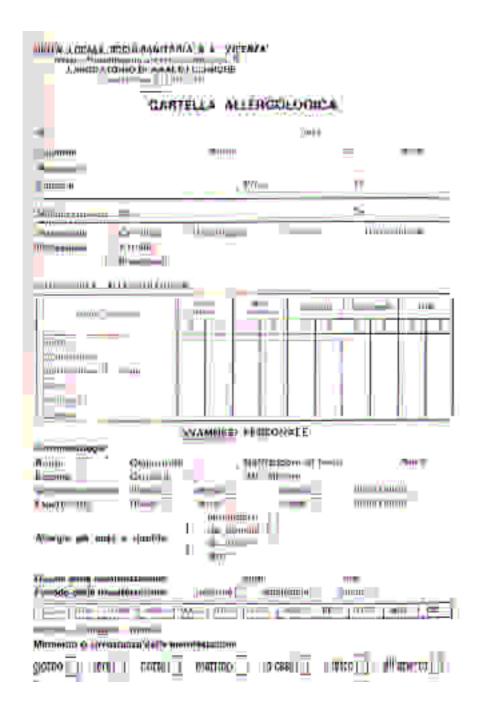


Figura 13 (recto). Scheda allergologica in uso presso il Poliambulatorio Extraospedaliero N.1 dell'USL nº8 "Vicenza".

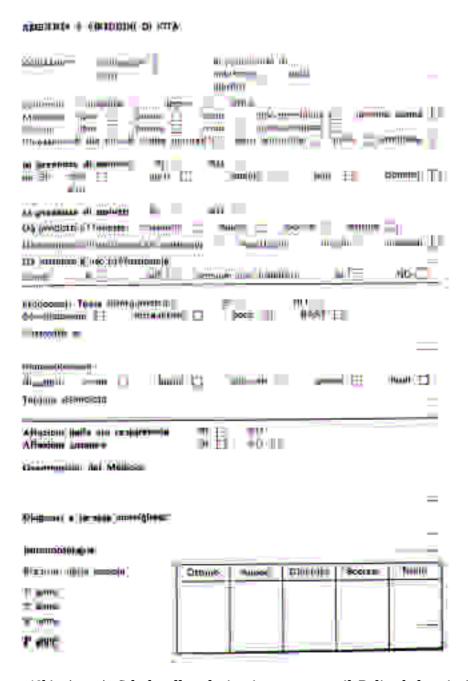


Figura 13bis (verso). Scheda allergologica in uso presso il Poliambulatorio Extraospedaliero N.1 dell'USL nº8 "Vicenza".

RAST mirato: per conferma diagnostica e monitoraggo ITS

RAST Polveri Acari e Muffe

RAST Acari Dermatofagoidi (pteronyssinus e farinae)
RAST Muffe: Alternaria, Aspergillo, Cladosporium
RAST Parietaria: Parietaria officinalis e judaica

RAST Alimenti: Bianco d'uovo, Proteine del latte, Arachidi

RAST Epiteli: Gatto, Cane, Cavallo RAST Alberi: Olivo, Betulla, Nocciolo

RAST Graminacee: Phleum pratense, Dactilis glomerata, Lolium perenne, Holcus lanatus, Poa

pratensis

RAST Composite: Artemisia vulgaris, Margherita, Tarassaco

RAST Pollini: Pheum p., Artemisia v., Parietaria of., Olea eur. Betula a.

RAST "screening": per accertamenti diagnostici in bambini, in soggetti con dermografismo ed in

pazienti con dermatite (orticaria, eczema, psoriasi)

Acari (D. pteronyssinus e farinae), Muffe (Alternaria t., Aspergillus f.), Parietaria

of., Pheum p., Artemisia v., Olivo, Bianco d'uovo, Latte

Figura 14. Tabella strategica per la standardizzazione del RAST.

4) uso recente di farmaci antiallergici;

5) forme non reattive dovute all'utilizzo di estratti diagnostici alterati o scaduti.

La diagnosi di malattia allergica può essere a volte molto difficile (specie nelle forme alimentari), ma un approccio metodologico e sequenziale al malato, applicando di volta in volta le tecniche più adeguate, può rendere agevole l'iter diagnostico, fino al conseguimento di soddisfacenti risultati.

Profilassi e terapia delle allergopatie

In caso di dimostrata ipersensibilità, l'elimininazione del rispettivo allergene dall'ambiente in cui il paziente vive rappresenta il provvedimento ideale, ed in tal caso risultano superflue altre misure terapeutiche. Quando non è possibile sopprimere l'allergene o tenerlo lontano, perché ubiquitario, come nelle pollinosi e nelle allergie occupazionali, è importante, una volta raggiunta la diagnosi, ridurre la carica allergenica locale con una buona prevenzione ed aumentare la protezione dell'individuo atopico con una terapia razionale, che da sintomatica diventi eziologica o, almeno, patogenetica.

Prevenzione delle allergie

La prevenzione delle manifestazioni allergiche nei soggetti a rischio (anamnesi familiare positiva, IgE totali elevate) va attuata iniziando fin dal periodo prenatale e durante l'allattamento. Di qui l'importanza dell'educazione sanitaria ai fini sia della prevenzione primaria (interventi atti ad impedire l'insorgenza di malattie allergiche nei soggetti a rischio), che di quella secondaria (eliminazione o riduzione al minimo dei contatti del soggetto allergico con le sostanze allergizzanti).

Sembra che il feto sia in grado di sintetizzare IgE sin dal secondo mese di vita intrauterina, e possa rispondere con anticorpi di tipo IgE ad antigeni alimentari ingeriti dalla madre durante la gravidanza. Si è potuto, infatti, evidenziare anticorpi IgE specifici verso il latte vaccino e verso le proteine dell'uovo nel liquido amniotico e nel sangue del cordone ombelicale. Ne consegue la necessità nei casi di atopia familiare di limitare l'assunzione da parte della madre, durante la gravidanza, di particolari alimenti, come il latte vaccino e le uova (<u>Prevenzione pre-natale</u>).

Alla nascita è utile, anche per ottenere una buona collaborazione da parte della famiglia, classificare un neonato a rischio per atopia, non solo su base anamnestica, ma anche con il dosaggio dei livelli di IgE totali (PRIST) nel sangue del cordone ombelicale (Diagnosi precoce di atopia).

Pur essendo malattie genetiche, tuttavia, le allergie si estrinsecano fenotipicamente solo se intervengono dei fattori esterni allergizzanti. Un ruolo determinante in tal senso sembrano avere il tipo di nutrizione del bambino nei primi mesi di vita e l'esposizione a sostanze ambientali varie.

L'allattamento al seno fino al 6° mese ha sicuramente un effetto profilattico nei confronti della patologia atopica. Si è potuto, infatti, verificare che i bambini allattati al seno presentano eczema sette volte di meno di quelli allattati con latte vaccino. In caso di impossibilità di allattamento materno, l'alimentazione con latte di soia può dare un buon effetto preventivo. Così pure il ritardare l'introduzione di cibi solidi nella dieta del

lattante è di sicuro effetto protettivo (Profilassi alimentare).

D'altro canto risulta che il bambino può sensibilizzarsi anche attraverso il latte materno ad allergeni alimentari ingeriti dalla madre. Ciò è documentato da studi epidemiologici e da tests allergometrici positivi verso alimenti mai introdotti in bambini allattati esclusivamente al seno. Interessante in proposito è il rilievo che l'eliminazione del latte vaccino dalla dieta della nutrice comporta la scomparsa delle coliche addominali nel 70% dei piccoli pazienti con allergie alimentari, e tale sintomatologia ricompare non appena il latte vaccino viene reintrodotto nella dieta materna. Data la frequenza causale del latte vaccino e delle uova nella ipersensibilità alimentare dei periodi prenatale, perinatale e durante l'allattamento, sarebbe opportuno che le madri di figli a rischio per atopia non ingerissero durante la gravidanza e l'allattamento, più di un quarto di latte al giorno e non più di due uova alla settimana.

Essendo la cute del bambino atopico particolarmente sensibile, vanno evitati accuratamente i contatti con agenti irritanti, quali indumenti di lana o di fibre sintetiche, saponi alcalini e detergenti contenenti profumi e coloranti, nonchè topici con eccipienti idroalcolici. Per quanto riguarda l'abbigliamento sono da preferire gli indumenti di cotone e di lino. Per l'igiene della cute è meglio usare detergenti poco aggressivi, che siano veramente neutri.

Poiché una delle forme più comuni di allergia nei bambini è quella da polveri, da acari e da forfore animali, è d'obbligo una rigorosa prevenzione ambientale (<u>Bonifica ambientale</u>).

La stanza da letto, in particolare, deve essere ridotta all'essenziale, evitando tutto ciò che può scatenare o aggravare l'allergia: moquettes, tappeti, tendaggi, cuscini e materassi di piuma o di lana, bambole, pupazzi ed animali di peluche, tappezzeria in stoffa e carta da parati. E' inoltre necesario evitare di tenere in casa animali (cani, gatti, criceti, etc.) per prevenire l'insorgenza di allergie verso i loro derivati epidermici. E' consigliabile ancora evitare tutte le sostanze irritanti non specifiche, quali il fumo di tabacco, i profumi forti, gli odori penetranti, le lacche per capelli, etc.

Nei soggetti pollinosici si deve tentare di ridurre l'esposizione ai pollini con la seguente strategia: lavare i capelli prima di coricarsi e dopo una prolungata permanenza all'aperto; tenere chiuse le finestre e le porte della camera da letto durante la stagione dei pollini; usare il condizionamento d'aria in primavera ed in estate; tenere chiusi i finestrini durante i viaggi in auto per evitare che l'auto stessa si trasformi in una trappola di pollini.

Immunoterapia iposensibilizzante specifica

L'immunoterapia antigene-specifica (ITS) è il trattamento causale per eccellenza. Essa consiste nella somministrazione di dosi progressivamente crescenti di allergene a soggetti che si sono dimostrati ad esso sensibilizzati. L'ITS è considerata necessaria quando esiste una stretta correlazione tra positività dei tests allergometrici e manifestazioni cliniche con ipersensibilità di tipo reaginico e si tratti di allergeni con indiscutibile significato eziologico ed alla cui esposizione il soggetto non possa sottrarsi.

L'efficacia dell'ITS è stata ampiamente dimostrata da controlli fatti con placebo e con il metodo del doppio cieco. Basti pensare che nelle pollinosi l'ITS dà risultati ottimi nel 23% dei casi, buoni nel 40% e discreti nel 19%, mentre risultati nulli si sono avuti soltanto nel 9% dei pazienti. Il risultato dipende dalla specificità dell'estratto ed è dosedipendente. Con il trattamento iposensibilizzante si ottiene una diminuzione o scomparsa della sensibilità all'allergene interessato, grazie alla produzione di anticorpi bloccanti (IgGs) che neutralizzano gli allergeni stessi prima che vengano a contatto con le reagine, grazie anche alla riduzione delle IgE specifiche (Fig. 15) ed alla diminuita reattività cellulare (releasability) dei mastociti e dei basofili per aumento della soglia di tolleranza. I benefici del trattamento immunoterapico sono tanto maggiori e duraturi quanto più precocemente si è instaurata l'immunoterapia e quanto maggiore è la purezza e la specificità degli estratti. Si possono impiegare vaccini acquosi (a rapido assorbimento) o vaccini ritardo (a lento assorbimento), che hanno il vantaggio sugli acquosi di ridurre sia il numero delle iniezioni che le reazioni indesiderate. I vacciniritardo attualmente esistenti in commercio sono quelli assorbiti o precipitati con allume o con tirosina, o coniugati con alginato di sodio.

Più recentemente sono stati impiegati estratti allergenici modificati (polimerizzati) con formaldeide o, meglio, con glutaraldeide (allergoidi) e successivamente precipitati

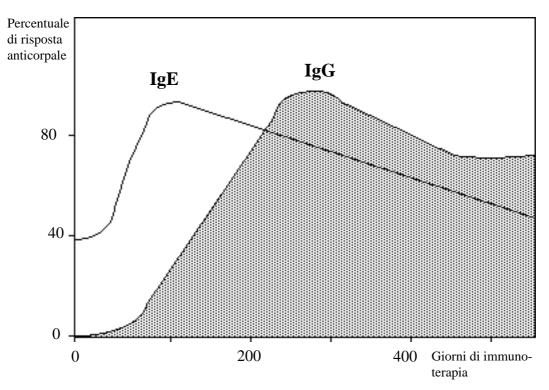


Figura 15. Movimento anticorpale IgE ed IgG allergene-specifiche nel monitoraggio dell'immunoterapia specifica (ITS).

con tirosina, nei quali alla esaltazione dell'attività immunogena si coniuga ottimamente la riduzione dell'allergenicità.

Gli allergoidi consentono così un'ulteriore riduzione del numero di somministrazioni per anno e delle reazioni indesiderate.

Il dosaggio scalare dello schema standard (schedula) indicato dalle varie case produttrici ed allegato agli estratti, va regolato a seconda del grado di sensibilità del paziente (aumento graduale personalizzato). La dose massima, che viene utilizzata per il mantenimento, è quella tollerata dal paziente senza reazioni indesiderate (dosaggio individualizzato a seconda della tolleranza).

Il trattamento può essere <u>continuo</u> (non viene interrotto nel corso dell'anno) nel caso di allergeni perenni, <u>prestagionale</u> (autunno-inverno) nelle pollinosi, e <u>co-stagionale</u> in alcuni casi, come nelle pollinosi da Parietaria, in cui può essere utile continuare il vaccino tutto l'anno, con l'avvertenza però di usare dosaggi notevolmente ridotti durante la pollinazione. In generale, tuttavia, è consigliabile sospendere il trattamento iposensibilizzante nel periodo della fioritura, onde evitare il pericolo di accumulo. E' inoltre consigliabile sospendere temporaneamente il trattamento quando sia in atto una crisi allergica, o ci sia un rialzo termico od una malattia infettiva, come pure durante la gravidanza e l'allattamento. In corso di profilassi vaccinale (tetanica, difterica, etc.) è opportuno distanziare di circa 10 giorni la terapia iposensibilizzante. In tutti i casi in cui per qualsiasi motivo si sia dovuto sospendere il trattamento vaccinico, si deve riprendere inoculando dosi più basse dell'ultima iniettata. Per l'esecuzione del vaccino si usano esclusivamente siringhe da tubercolina da 1 ml graduate al centesimo.

La tecnica abitualmente impiegata è quella rigorosamente sottocutanea (Fig. 16), iniettando l'estratto in corrispondenza del lato esterno del braccio (alternando le braccia ogni volta), $10~\rm cm$ sopra l'olecrano (le iniezioni intracutanee ed intrafasciali possono causare granulomi), accertandosi di non essere penetrati in un vaso sanguigno (le iniezioni intravasali comportano rischio di shock) aspirando con cura prima di iniettare e durante l'iniezione (a 1/3, a 1/2 ed a 3/4 di dose).



Figura 16. Tecnica di Iniezione Sottocutanea per una corretta esecuzione dell'Immunoterapia Iposensibilizzante Specifica.

E' importante non massaggiare dopo l'iniezione, per evitare un rapido assorbimento dell'estratto. Dopo l'iniezione, il paziente va tenuto sotto osservazione per una buona mezz'ora, onde poter intervenire in caso di incidenti, che in genere sono tanto più severi quanto più rapida è la loro insorgenza. L'incidenza delle reazioni indesiderate è nettamente diminuita per frequenza ed intensità con l'introduzione dei vaccini "ritardo".

Reazioni indesiderate possono comunque verificarsi, se l'ITS non è condotta correttamente, per iniezione accidentale dell'estratto in circolo; per somministrazione di dosi troppo elevate, specie all'inizio del trattamento; per aumento troppo rapido delle dosi o per intervallo troppo breve tra le dosi; per passaggio da un estratto a basso titolo ad uno ad alto titolo. Tali reazioni sono di tipo locale (eritema, prurito, etc.) o generalizzate (asma, orticaria, edema di Quincke, shock anafilattico, etc.) e possono verificarsi a breve distanza di tempo dall'inoculo (pochi minuti) o a distanza di ore o di giorni (con vaccini "ritardo"). Le più pericolose sono quelle che insorgono subito dopo l'inoculazione del vaccino.

La scarsa o nulla efficacia della ITS può essere dovuta ad incompleta o errata diagnosi eziologica, ad intervento di nuove sensibilizzazioni, all'impiego di estratti scaduti o inattivati per difetto di conservazione, a dosi non appropriate, ad esposizione del paziente all'allergene responsabile, a somministrazione non sottocutanea, a scarsa reattività del sistema immunitario.

Farmacoterapia antiallergica

In associazione alla immunoterapia trova utile indicazione la terapia farmacologica mirante a modificare la iperreattività generale ed organo-specifica del paziente, intervenendo a vari livelli del meccanismo patogenetico con l'aiuto di un buon armamentario farmaceutico. E' così possibile proteggere la membrana mastocitaria impedendo la degranulazione ed il conseguente rilascio di mediatori chimici, inibire la biosintesi istaminica, bloccare i recettori \mathbf{H}_1 antagonizzando l'aggancio ad essi dell'istamina, frenare la iperreattività tessutale.

Gli <u>stabilizzatori della membrana mastocitaria</u> inattivano i mastociti ed i basofili mandando in "corto circuito" il processo di degranulazione e quindi bloccando il rilascio dei mediatori, prevenendo così l'insorgenza dei sintomi allergici. Sono rappresentati dal DSCG (disodiocromoglicato), dal Nedocromil sodico e dal Chetotifene, i primi due attivi per via topica, l'altro per via generale. Tutti e tre utilissimi, specie nelle forme stagionali, a condizione che vengano assunti con estrema regolarità ogni giorno nel periodo della fioritura della specie cui il paziente è allergico.

Il DSCG è il più potente agente preventivo a livello delle mucose (respiratoria, congiuntivale ed intestinale) ed agisce diminuendo la permeabilità della membrana mastocitaria per il calcio con conseguente blocco della degranulazione, diminuendo anche la iperreattività aspecifica delle vie aeree. Per via orale il DSCG si è dimostrato particolarmente attivo nelle allergie alimentari e diventa il trattamento elettivo nei casi in cui sia impossibile l'esclusione alimentare totale dell'allergene.

Il Nedocromil sodico inibisce la liberazione dei mediatori chimici mastocitari e riduce la broncoreattività con maggior incisività di risposta rispetto al DSCG ed è pertanto preferito nella profilassi dell'asma bronchiale.

Il Chetotifene è un farmaco preventivo, attivo per via orale ad azione sistemica, con un meccanismo d'azione simile a quello del DSCG. Anch'esso inibisce la degranulazione mastocitaria e presenta in più un effetto antiistaminico. E' un calcio-antagonista che inibisce il rilascio di istamina e di SRS-A ed è dotato di azione anti-PAF.

Gli <u>antiistaminici</u> sono i farmaci più utilizzati. Essi antagonizzano l'istamina con riduzione della risposta irritativa ed ipersecretiva riflessa (gli antagonisti degli H_1 -recettori) e riduzione della risposta vascolare ed ipersecretiva (gli antagonisti degli H_2 -recettori). Fra questi si sono imposti nell'uso gli ultimi ritrovati, che si distinguono per la riduzione degli effetti indesiderati di tipo sedativo. Essi sono: la Terfenadina, con azione selettiva sui recettori H_1 periferici; la Mequitazina, che inibisce il rilascio dei mediatori dell'allergia ed ha un particolare tropismo per le vie respiratorie; l'Oxatomide, caratterizzata dall'azione inibente sul "release" mastocitario e bloccante i recettori H_1 dell'istamina.

Recentemente si sono aggiunti nuovi antiistaminici: l'Astemizolo, dotato di forte e prolungata attività H_1 antagonista; la Cetirizina, anti- H_1 con vasta azione antiallergica; e la Loratadina, potente antagonista selettivo per i recettori H_1 periferici. La monosomministrazione giornaliera, che li caratterizza, ne migliora notevolmente la compliance.

Un antiistaminico del tutto particolare è la Tritoqualina, che inibisce la biosintesi istaminica bloccando la decarbossilazione dell'istidina ad istamina, con un ruolo nettamente preventivo, utile nelle riniti allergiche, nelle allergie medicamentose, nell'orticaria e come adiuvante durante la desensibilizzazione specifica.

I <u>cortisonici</u> rappresentano i farmaci più potenti, veri antiinfiammatori completi. Essi agiscono inibendo la degranulazione e quindi il "release" dei mediatori ed interferendo nella produzione dei leucotrieni e dei vari metaboliti dell'acido arachidonico, potenziano inoltre l'azione dei -2-agonisti nell'indurre aumento dell'AMP-ciclico. La loro azione si estrinseca attraverso la riduzione del numero dei mastociti e dei basofili, della permeabilità epiteliale e vasale, della risposta riflessa dei recettori sensoriali e della risposta secretoria alla stimolazione colinergica, con inibizione parziale delle risposte IgE mediate. Tali farmaci presentano frequenti effetti collaterali, quali ipertensione, iperglicemia, disturbi oculari, osteoporosi, etc. specie nei trattamenti prolungati. Per la quasi totale assenza di effetti indesiderati si sono affermati il Beclometasone diproprionato e il Flunisolide per aereosol o per instillazioni nasali, il Clobetasone butirrato per uso topico ed il Deflazacort, corticosteroide di sintesi della terza generazione, "calcio risparmiatore", per via generale (per os).

I <u>broncodilatatori</u>, -2-stimolanti o -2-adrenergici, agiscono incrementando la formazione di adenosin-monofosfato-ciclico (cAMP) intracellulare con conseguente stabilizzazione della membrana dei mastociti e dei basofili. Gli ultimi ritrovati non catecolaminici (resorcinoidi e saligenine) possiedono attività -2 potente ed altamente specifica con effetti cardiovascolari minimi, azione a rapida comparsa (15 min) e durata prolungata (3-4-6 ore) con significativo miglioramento della sintomatologia. Sono farmaci di primo impiego nell'accesso asmatico, somministrati con le famosissime

bombolette spray. La forma orale va invece preferita in presenza di asma grave che impedisce l'adeguata inalazione del farmaco nei polmoni e quando il paziente non è in grado di servirsi correttamente dello spray. Accanto ai derivati catecolici, resorcinolici e saligeninici, vanno ricordati i composti più recenti, come il Clenbuterolo ed il Procaterolo, dotati di elevata biodisponibilità. L'abuso dei -2-stimolaanti può dare aritmie cardiache, tachicardia ed irritazione delle vie respiratorie da propellente.

Anche i bloccanti muscarinici, come l'Ipratropium bromuro, presentano una buona attività broncodilatatrice ed ottima tollerabilità. Il grosso limite però è rappresentato dalla scarsa attività antireattiva che li rende poco adatti per la monoterapia. Risultano particolarmente indicati in associazione con i -2-stimolanti quando questi, per l'eccessiva sensibilità del paziente e per la posologia elevata in situazioni d'emergenza, danno molti effetti indesiderati.

La <u>teofillina</u> rappresenta un'efficace terapia di prima istanza nell'asma, specie con i nuovi prodotti a cessione programmata (a lento rilascio) che offrono maggior "copertura" per la possibilità di mantenere effetti terapeutici prolungati oltre le 6-8 ore, con la somministrazione biquotidiana (bis in die), e per alcuni di essi tra le 10 e le 14 ore con dose unica giornaliera (unum in die). E' noto comunque che il dosaggio della teofillina va aggiustato da paziente a paziente e che i migliori risultati si ottengono con teofillinemia tra 10 e 20 μ g/ml. E' perciò consigliabile un monitoraggio della teofillinemia, per ottimizzarne la posologia, dopo ciascun aggiustamento terapeutico, quando il paziente non risponde alla terapia nel modo desiderato e per evitare gli effetti indesiderati, specie nell'anziano. Il rischio legato alla terapia teofillinica insorge, infatti, quando il livello del farmaco supera i 20 μ g/ml con conseguente alta probabilità di tossicità per il paziente (nausea, vomito, diarrea, tremori).

Il razionale di questo approccio terapeutico si coglie sopratutto se il farmaco viene assunto nelle ore serali, essendo la notte il momento spesso più difficile per l'asmatico. Sono le ore in cui la soglia di reattività bronchiale si abbassa, facilitata dal ritmo circadiano del cortisolo tendente a scendere durante la notte e dal calo delle catecolamine endogene, lasciando così via libera agli stimoli broncospastici. La copertura teofillinica, garantita in questo modo durante le ore notturne, non viene però a cadere di giorno, in quanto la somministrazione è programmata per una cessione ben cadenzata della sostanza così da mantenere la teofillinemia sempre a livelli terapeutici.

La teofillina, grazie al suo meccanismo di azione broncospasmolitico ed antibroncospastico e data l'ottima tollerabilità e la elevata compliance dei pazienti, si è ormai dimostata uno dei farmaci più efficaci sia per stroncare le crisi in atto (intervento risolutivo), sia per prevenirne l'insorgenza (intervento protettivo e preventivo).

Un'azione broncospasmolitica equivalente a quella della teofillina, ma priva di effetti tossici, è esercitata dalla Bamifillina, un derivato metilxantinico che offre il vantaggio di una finestra terapeutica più ampia.

Terapia d'urgenza in allergologia

Nella <u>crisi asmatica</u> la prima e più importante misura è l'ossigenoterapia. Il paziente sotto crisi di solito è ipossiemico e quindi bisogna istruire lui ed i suoi familiari al rapido approntamento della bombola di ossigeno. Se le crisi sono frequenti, data la scomodità che il ricambio della bombola comporta, è meglio far uso di un arricchitore di ossigeno, tipo Oxymizer.

Contemporaneamente all'ossigeno è bene dare al paziente in crisi d'asma un -2-stimolante (due puff)) per via inalatoria. Si deve inoltre iniettare endovena 200 mg di idrocortisone, dose che può essere ripetuta, ove necessario, ogni 4-6 ore (dosi maggiori di idrocortisone non aumentano l'efficacia del farmaco, ma solo gli effetti collaterali).

Se il paziente è incapace di usare il nebulizzatore, oppure il -2-adrenergico non ha dato alcun risultato, è indispensabile far seguire un broncodilatatore per fleboclisi, scegliendo tra teofillinici e -stimolanti (da ricordare che -2 adrenergici e teofillina agiscono sinergicamente per cui le loro azioni si sommano potendo provocare tachicardia, aritimia ed altri effetti indesiderati).

Nello <u>schock anafilattico</u>, che può verificarsi come incidente in seguito ad iniezione iposensibilizzante, bisogna immediatamente applicare un laccio a monte del punto di iniezione per ritardare l'ulteriore assorbimento dell'estratto, e far assumere al paziente la posizione supina con la testa in posizione declive e gli arti inferiori sollevati per facilitare il ritorno venoso al cuore e l'afflusso di sangue al cervello. Si inietta sempre per prima l'adrenalina (1 fiala da 1 ml 1/1000) sottocute od intramuscolo, tenendo controllata la pressione sanguigna. Nelle reazioni sistemiche leggere (prurito, orticaria, eritema del volto) ci si può limitare agli antiistaminici in vena (1/2 fiala da 10 mg di Clorfeniramina maleato) od intramuscolo, nell'intento di bloccare subito i recettori istaminici non ancora impegnati. Si possono inoltre iniettare in vena anche 50-100 mg di steroidi (mai però miscelati insieme con gli antiistaminici).

Nel caso non si abbia la pronta remissione della sindrome da schock, è necessario ricoverare il paziente presso un centro di terapia intensiva.

Nell'uso dei vaccini "ritardo" bisogna ricordare al paziente che anche dopo 6-8 ore potrebbero insorgere reazioni come asma od orticaria. Per combattere questi sintomi è opportuno che il paziente sia fornito di un "pacchetto d'emergenza" contenente cortisonici ed antiistaminici. Ad evitare complicazioni e per dare maggiore sicurezza alla terapia desensibilizzante specifica, è consigliabile far assumere al paziente, un'ora prima dell'inizio del vaccino, un antiistaminico ed abbinare al vaccino un trattamento con DSCG.

Le nuove frontiere dell'allergologia

Gli ultimi anni '80 hanno registrato delle novità sia nella diagnostica che nella terapia delle allergopatie. Da parte dell'industria inoltre si sta puntando sulla purificazione e sulla standardizzazione degli estratti allergenici, entrambe in fase avanzata di realizzazione. Anche la standardizzazione delle indagini diagnostiche, sia in vivo che in vitro, è a buon punto. Ciò, oltre a rendere più attendibile ed accurata la diagnostica, consente un più obiettivo monitoraggio della terapia antiallergica.

Purificazione e standardizzazione degli allergeni

Caratteristica degli attuali estratti allergenici è la loro eterogeneità, in quanto costituiti da una miscela di allergeni (maggiori o minori) e di sostanze simil allergiche prive di qualsiasi attività biologica, con grande diversità di contenuto allergenico a seconda del fabbricante. Di qui la necessità di una standardizzazione fra i vari produttori e tra i diversi lotti dello stesso produttore, nonché la rispondenza tra materiale impiegato nei tests e nella terapia.

L'ottenimento di allergeni purificati e perfettamente omogenei è molto complessa, richiedendo tecnologie assai sofisticate, quali gel-filtrazione, ultracentrifugazione, scambio ionico, HPLC, isoelettrofocalizzazione. In questo senso le industrie stanno gareggiando per offrire il meglio, a partire dalla selezione delle materie prime (pollini, acari, micofiti, etc.). La standardizzazione si ottiene con precise ed accurate analisi quantitative e qualitative degli estratti concentrati "bulk", punto di partenza comune di tutte le preparazioni diagnostiche e terapeutiche. L'analisi qualitativa misura i vari allergeni ed antigeni contenuti negli estratti, servendosi delle tecniche IEF (Iso-Elettro-Focalizzazione), CIE (Crossed Immuno Electrophoresis), CRIE (Crossed Radio-Immuno-Electophoresis) ed HPLC (High Performance Liquid Chromatography).

L'analisi quantitativa consiste nella titolazione delle sostanze allergeniche degli estratti. Fino ad alcuni anni fa le uniche procedure usate per titolare gli estratti allergenici erano costituite dal dosaggio dei PNU (contenuto di proteine corrispondente a 0,00001 mg di azoto precipitabile con acido fosfotungstico), delle unità Noon (quantità di allergene contenuto in un milionesimo di grammo di polline secco) o del rapporto Peso/Volume (P/V=rapporto tra peso della materia prima allo stato anidro e volume della soluzione allergenica).

Oggi è dimostrato che tutte queste unità tradizionali sono assolutamente inadeguate a rappresentare la reale potenza allergenica dell'estratto. Infatti a parità di PNU o di unità Noon o rapporto P/V, gli estratti possono avere enormi variazioni di potenza (fino a 10, 100 e perfino 1000 volte). Per la titolazione dell'attività allergenica si utilizzano sia tecniche in vivo (tests cutanei su allergopatici volontari), che in vitro (RAST

e RAST-inibizione). Superate ormai le unità tradizionali, i produttori di allergeni si stanno progressivamente orientando verso nuove unità desunte dalle succitate tecniche analitiche di nuova generazione, che meglio rappresentano la reale attività biologica degli estratti. Esse tuttavia non forniscono risultati in termini fisici assoluti, bensì relativi ad estratti standard di riferimento, che ogni industria deve avere e testare in parallelo. Mancando sia a livello nazionale che internazionale questi estratti standard, ogni produttore è obbligato a prepararseli. Poiché le unità di misura derivano dal confronto arbitrario con gli estratti standard, ne deriva che le unità allergeniche sono di fatto variabili da produttore a produttore, sia per il contenuto che per la denominazione. Ogni produttore ha così coniato, in assenza di una direttiva comune, le proprie unità: B.U. (Biological Units), S.Q. (Standard Quality), A.U. (Allergenic Units), etc.

Per uscire dall'attuale confusione, è sorta nell'ambito della IUIS (International Union of Immunological Societies) nel 1979 un'associazione denominata "Sottocomitato per la Standardizzazione degli Allergeni" con lo scopo di: identificare le tecniche più idonee al controllo degli allergeni e di diffonderne l'uso; promuovere gli incontri degli esperti mondiali; raccogliere documentazione sulle leggi e normative delle varie nazioni nel settore; promuovere l'utilizzo di standards internazionali di riferimento. Lo standard è il primo passo per cercare di parlare un linguaggio comune, uscendo dall'attuale torre di Babele. In futuro sarà possibile indicare l'attività degli allergeni in Unità Internazionali (U.I.) e sarà quindi possibile fare comparazioni tra estratti di produttori diversi.

Standardizzazione della diagnostica allergologica

Un limite delle Prove Allergometriche Cutanee (Skin test) è rappresentato dalla scarsa riproducibilità dei risultati e dalla valutazione per lo più soggettiva che si è soliti dare alle risposte, dipendendo tali variabili, oltre che dalla manualità dell'operatore, dalle diverse tecniche di esecuzione del test (Prick, Scratch, Intradermo), dalla qualità, concentrazione e stabilità dell'estratto impiegato.

Una soluzione innovativa che consente una buona standardizzazione dello Skin Prick Test (SPT) sta entrando in uso. Si tratta di una particolare lancetta monouso, sterile ed atossica, sulla cui punta è direttamente adeso, in dose ottimale, l'allergene da testare. Il prodotto, confezionato singolarmente in bustine di alluminio, è pronto per l'uso. La lancetta, conformata in modo da non consentire penetrazioni più profonde di 1 mm, va usata tendendola ad angolo retto rispetto alla pelle, con una leggera pressione. Si valutano i pomfi dopo 15 minuti considerando positiva la reazione se il diametro del pomfo è pari o più grande di 3 mm. La semplicità d'uso di questo SPT ne consente l'impiego particolarmente in campo pediatrico. L'uniformità e sicurezza della risposta e l'elevata riproducibilità del metodo rendono favorevole il monitoraggio del trattamento immunoterapico.

Il dosaggio delle IgE specifiche è comunemente effettuato con una metodica immunometrica, il RAST, i cui risultati vengono espressi in forma semiquantitativa. Per una valorizzazione del RAST e per una sua autentica standardizzazione è necessario passare ad una refertazione quantitativa. Ciò è possibile sin d'ora con le unità arbitrarie

esistenti, che consentono di quantizzare le IgE specifiche, esprimendone i risultati in PRU/ml (Unità Phadebas RAST) in relazione con i sieri standard di riferimento, calibrati con il 1º Standard Britannico 75/502 per le IgE Sieriche umane (1 PRU=2,44 ng/ml).

La valutazione in unità consente di monitorare meglio nel tempo e con maggiore obiettività l'efficacia della immunoterapia specifica, cosa invece difficile con il RAST refertato nel modo usuale. In futuro, che si spera prossimo, sarà possibile la standardizzazione della valutazione del RAST in unità assolute, in nanogrammi per millilitro (ng/ml) o comunque in Unità Internazionali (U.I./ml), come per le IgE totali.

Esigenza sentita da molti laboratori è l'automazione del RAST. A tutt'oggi si segnalano vari tentativi di automazione, più o meno riusciti, sia con i sistemi dei dischetti che con le biglie. Migliore appare il risultato con le immunocapsule e con gli allergeni liquidi. L'allergene in fase liquida offre il vantaggio di una cinetica estremamente rapida con tempi di incubazione molto brevi, consentendo un'ottima automazione sia nella fase preparatoria (dispensazione degli allergeni), che nella esecuzione e lettura del test.

Negli ultimi anni l'attenzione dei ricercatori si è focalizzata sul ruolo delle immunoglobuline di classe IgG nelle malattie allergiche ed in particolare nel monitoraggio del trattamento immunoterapico dei pazienti atopici. Un progressivo aumento dei livelli di IgG allergene-specifiche, infatti, durante la terapia sembra correlato ad un miglioramento del quadro clinco. Le IgG bloccherebbero gli allergeni ostacolandone il legame con le IgE adese a mastociti e basofili con conseguente inibizione della degranulazione e del rilascio dei mediatori chimici. Fra le sottoclassi di IgG solo le IgG1 e le IgG4 sono coinvolte in questa azione protettiva, con un comportamento differenziato nei confronti della terapia. Le IgG1 aumenterebbero più velocemente in risposta alla ITS rimanendo poi costanti o diminuendo dopo circa 4-6 mesi, mentre le IgG4 aumenterebbero in misura costante e graduale, per cui un buon indice di successo della ITS sembra essere il pronto incremento delle IgG1, con successivo plateau e decremento, correlato ad un costante e graduale aumento delle IgG4, valutate comunque in relazione al loro valore basale (prima dell'inizio della terapia).

La determinazione delle IgG specifiche (RAST IgG) può anche essere di valido aiuto nell'accertamento della ipersensibilità a veleno di imenotteri, ad alimenti ed a farmaci.

Fra le varie metodiche quella che sembra rispondere meglio alle esigenze tecniche è il test immunoenzimatico in fase solida su micropiastra o in coated tube (ELISA). L'allergene si trova adsorbito sulla superficie del pozzetto. Vi si aggiunge il siero da dosare in modo che le eventuali IgG specifiche in esso presenti possano legarsi ai determinanti antigenici disponibili nell'allergene immobilizzato. Dopo un lavaggio si aggiunge un coniugato enzimatico anti-IgG umane che si lega proporzionalmente alle IgG precedentemente legate alla fase solida. Il substrato produrrà una reazione colorata, letta allo spettrofotometro, proporzionale alla quantità delle IgG specifiche presenti nel siero in esame, misurate in IPU (milliunità di assorbanza), od in unità ELISA, o in %.

Attualmente l'immunoterapia specifica viene ancora monitorata mediante la semplice osservazione clinica, spesso soggettiva e non sufficientemente riproducibile. Eppure è ormai assodato che l'immunoterapia causa una diminuzione di anticorpiIgE allergene-specifici, dopo un iniziale innalzamento, ed un contemporaneo aumento del titolo di IgG allergene-specifiche (anticorpi "bloccanti"), per cui il monitoraggio delle ITS dovrebbe essere dato dal dosaggio in tandem delle IgEs e delle IgGs.

Altrettanto auspicabile sarebbe inserire, oltre al RAST ed al RAST IgG, le prove di funzionalità respiratoria nel monitoraggio degli asmatici, utilizzando il classico spirometro a campana in circuito chiuso che permette l'analisi dei volumi polmonari e delle curve flusso-volume.

E' anche auspicabile che altre tecniche, ancora relegate alla ricerca e confinate in laboratori specializzati, entrino con maggior rilievo nella routine di laboratorio per la diagnosi ed il monitoraggio delle allergopatie. Di queste le più interessanti sono il dosaggio dell'istamina (istaminemia) e dei leucotrieni, il test di rilascio dell'istamina (Releasability Test) ed il test di degranulazione mastocitaria (Degranulation Test).

In caso di insucesso con la ITS è importante esplorare il sistema immunitario del soggetto, oltre che con il dosaggio delle immunoglobuline (comprese le IgA secretorie) e del complemento, con i classici test di rosettazione con emazie di montone per l'identificazione dei linficiti T, la ricerca delle immunoglobuline di membrana per le cellule B e l'utilizzo degli anticorpi monoclonali per una discriminazione nell'ambito delle popolazioni e sottopopolazioni linfocitarie (vedi: L. Contu e M. Arras. Popolazioni e sottopopolazioni linfocitarie. Caleidoscopio 45. Medical Sysstems Editore-Genova. Settembre 1989.). Ulteriori informazioni sui meccanismi immunitari potrebbero venire dal dosaggio del cAMP e del cGMP, noti per il ruolo di "secondi messaggeri" mediatori dello stimolo immunologico.

Prospettive della terapia antiallergica

Oggi sono stati praticamente abbandonati gli estratti allergenici acquosi (vaccini di 1ª generazione) in favore di quelli ormai generalmente impiegati, di tipo "ritardo" (vaccini di 2ª generazione), che, a parità di efficacia con i primi, presentano maggior praticità d'impiego con riduzione degli effetti collaterali. Di recente sono entrati in uso gli allergoidi (vaccini di 3ª generazione) consentendo ulteriori miglioramenti nell'efficacia dell'estratto e nella compliance.

Recentemente sono entrate in uso nuove tecniche di trattamento iposensibilizzante (ITS), alternative alla immunoterapia classica, tutte motivate dal desiderio di ridurre od evitare i rischi connessi alla iniezione di allergene nativo e di usare una via più "naturale" e meno invasiva. Si tratta dei vaccini orale e sublinguale (con azione sistemica), in cui cambia solo la via di "presenazione" dell'allergene al sistema immunitario, e dei vaccini inalatori, per via nasale e bronchiale (con azione topica), che agiscono direttamente sull'organo bersaglio.

La ITS per via orale può essere eseguita con estratti liquidi (gocce in dosi scalari, progressivamente crescenti) o con compresse gastroprotette, da prendere al mattino al digiuno. Una variante dotata di maggiore compliance è il vaccino per via sublinguale, in cui le gocce devono essere mantenute sotto la lingua per un paio di minuti e poi deglutite.

La ITS per via inalatoria si attua mediante nebulizzazione nasale o per via

aereosolica (bronchiale), rispettivamente nella rinite e nell'asma. Si usano estratti allergenici in soluzione acquosa fenolata glicerinata (10%) in flaconi con erogatore spray dosato, oppure allergeni incorporati in lattosio micronizzato in capsule di gelatina rigida da somministrare con apposito insufflatore. Il trattamento inalatorio deve essere effettuato 20 minuti dopo premedicazione con DSCG, onde evitare effetti collaterali indesiderati

La scoperta che un enzima, la -glucuronidasi, è in grado di aumentare notevolmente il potere desensibizzante di una dose di estratto allergenico, ha consentito di mettere a punto una tecnica di vaccinazione, ancora "sub iudice", chiamata EPD (Enzyme Potentiated Desensitization). Consiste nella somministrazione, una sola volta all'anno di una minuscola capsula di plastica contenente il vaccino (potenziato con -glucuronidasi) che viene applicata su una piccola scarificazione del braccio e lasciata assorbire per alcune ore (24 ore circa).

Anche se vengono riferiti buoni risultati clinici per queste ultime novità di ITS, solo il tempo e gli studi comparativi policentrici potranno fornire elementi per un giudizio di merito.

Interessanti appaiono anche le prospettive dell'impiego dei liposomi per l'immunoterapia specifica. I liposomi (fosfolipidi), infatti, si sono rivelati ottimi vettori per introdurre sostanze all'interno della cellula. Pare che con essi sia possibile raggiungere un'alta risposta immunologica anche con somministrazione di dosi non troppo elevate di allergene.

La crescente attenzione rivolta ai leucotrieni per il loro ruolo determinante nella fisiopatologia della flogosi allergica ha aperto la via alla ricerca di nuovi e più potenti farmaci. Una molecola in fase avanzata di sperimentazione dotata di un buon effetto preventivo sulla broncocostrizione e sulla iperreattività bronchiale è il Tranilast, potente antagonista recettoriale dei leucotrieni. Ulteriori vantaggi sembra promettere il Nafazatrom, inibitore della lipoossigenasi e quindi in grado di prevenire la sintesi dei leucotrieni.

Uno dei traguardi più interessanti della terapia antiallergica è costituito dalla possibilità di modulare mediante sostanze biologiche o di sintesi (immunomodulatori) il sistema immunitario modificandone la risposta. Il capostipite degli immunomodulatori chimici è il Levamisolo ad azione timomimetica mirata sulle popolazioni T-helper e T-suppressor. Recentemente è stato impiegato con soddisfacenti risultati nella dermatite atopica, in cui si è ottenuta la riduzione del tasso di IgE associato a miglioramento clinico. In fase di studio è anche l'Interferon, che sembra indurre una buona diminuzione delle IgE.

Gli obiettivi a lungo termine nella terapia delle allergopatie sono la correlazione dello sbilanciamento delle sottopopolazioni T-linfocitarie al fine di rimediare al difetto di immunoregolazione che determina l'iperproduzione di IgE e la sintomatologia allergica. Altro obiettivo futuro è quello di prevenire l'aggancio delle IgE alle cellule bersaglio neutralizzandone i recettori specifici.

Lo stato dell'arte in allergologia è oggi confortante, anche se molta strada rimane ancora da fare. Molti sono i campi inesplorati e solo la messa a punto di metodiche sempre più precise, sensibili e sofisticate potrà permettere ulteriori sviluppi e miglioramenti nella prevenzione, nella diagnosi e nella cura delle allergopatie, consentendo quindi nuovi passi avanti nella tutela e nella promozione della salute.

Bibliografia

- Aas K~: ••Clii~ic~l and experimental Aspects of Purification and Standardization of Allergen Extracts". tnt. Arch. Allergy Appl. Immun. 49: 44, 1975.
- Aas K. "StandardizationofDiagnostic Work in Allergy. Proceedings of the Northern Society ofAllergology". Acta Allergol. 28: 219, 1973.
- Aas K.: "Standardization of Allergen Extracts". Dcv. Biol. Stand. 29: 341. 1975.
- Aas K.:~~The Bronchial Provocation Test". CC. Thomas Publ. Spriengfield. 1975.
- Aas K.: 'The Diagnosis of Hypersensitivity to Ingested Foods". Clin. Allergy 8: 39, 1978.
- ,\as K.: "Some Variables in SkinPrick Testing". Allergy 35: 250, 1980.
- Aas K., Beckman A., Belin L. and Weeke B.: ~~St~tndardizalion of Allergen Extracts with Appropriate Methods. The combinated I.Jse of Skin Prick Testing and Radin-Allergosorbent Test". Allergy 33: 130, 1978.
- Aas K. and Belin L.: "Standardization of Diagnostic Work in Allergy". Acta Allergol. 27: 439, 1972.
- Adami A., Fedele M. e Restuccia M.: "Esperimento di Desensibilizzazione locale aerosolica in pazienti con Allergia respiratoria a pollini e graminacee". Folia Allergol. Immunol. Clin. 26: 374, 1979.
- Allegra L. e Corda M.: "Patologia delle Vie Aeree". Ed. Cortina. Verona, 1980.
- AA.VV.: Atti XIV Congresso Nazionale della Societ~t Italiana di Allergologia e Immunologia Clinica". Leonardo Ed. Roma, 1979.
- AA. VV .- Atti XV Congresso Nazionale della Societ4 Italiana di Allergologia e Immunologia Clinica". Leonardo Ed. Roma, 1981.
- AA. VV.: "Atti XVI Congresso Nazionale della Soeiet~ Italiana di Allergologia e Immunologia Clinica". Leonardo Ed. Roma, 1983.
- Bahna S.L. e Heiner D.C.: "Allergic al Latte". Il Pensiero Scientilico Editore. Roma, 1982.
- Baker Gi., Collet P. and Allen D.H. Bronchospasm induced by Metahisulphite-containing Foods and Drugs". Med. J. Aust. 2: 614, 1981.
- Bellanti iA., Nerurkar ES. and Willoughby 3W.: "Measurement of Plasma Histamine in Patients with suspected Food hypersensitivity". Ann. Allergy 47: 260, 1981.
- Bennich M. and Johansson S.G.O.: "Structure and Function of Human Immunoglobulin F". Adv. Immunol. 13: 1, 1971.
- Blamoutier I .: 'Lc Malattie Allergiche". Marrapese Editore. Roma, 1983.
- Blaylock W.K.: "Atopic Dermatitis: Diagnosis and Pathology". I. Allergy Clin. Immunol. 57: 62, 1976.
- Bock SA.: "The natural History of Food Sensitivity". J. Allergy Clin. Immunol. 69: 173, 1982.
- BonerAL., Antolini I., Niero E., Zambellini M. e Mengoni M.: "II Clobetasone Butirrato in Pediatria. Aspetti Farofiscologici e Clinici". La Clinica Pediatrica, 66: 1, 1984.
- Boner AL., Valletta FA., Richelli C., Dc Stefano G. e Mengoni M. "Metabolic Activity of Systemic Polymorphonucleated Leucocytes (PMNs) in atopic Children treated with Clobelasone Butyrate". Current Therapeutic Research 37 (1): 109, 1985.

- Bonini S., Rosa G., Rasi G., Russo A. e Vacca F IgE in Health and Disease". FoliaAllergol. Immunol. Clin. 29: 63, 1982.
- Botta F,: "Ruolo delle IgA nelle Allergopatie". Boll. 1st. Sieroter. Milan. 61: 185, 1982.
- Boyer I.:" Les Leucotriknes. Aspects biochimiques, Mode de production el Activit~ biologique. Perspectives davenir". Rev. Fr. Allergol. Immunol. Clin. 23 (3): 157, 1983.
- Bray G.W.:"The Hereditary Factor in Hypersensitivity, Anaphylaxis and Allergy". 3. Allergy 2: 205, 1931.
- Brenner B.M. and Stevens 1.3: Anaphylaxis after Ingestion of Sodium Bisulfite". Ann. Allergy 37: 180, 1976.
- Burgio G.R.: "Il Bambino Atopico". Ed. Med. Italiane. Pavia, 1981.
- Burnet F.M.: "The probable Relationship of Some or all Mast Cells to the T Cell System". Cell. Immunol. 30: 358, 1977.
- Businco L.: "Advances in Pediatric Allergy". Fxcerpta Medica. Amsterdam, 1983.
- Businco L.: "Allergia e Istologia Immuno-allergica". Ed. Allergologica. Roma, 1985.
- Businco L.: "I Fattori favorenti l'Atopia nell'Infanzia. Diagnosi precoce e Prevenzione della Patologia allergica". Asma Allerg. Immunopatol. 55: 3, 1981.
- Businco L.: "Prime Osservazioni sopra 'Istaminemia e 'Istaminolisi nella Malattia di Quineke". Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 11: 646. 1939.
- Businco L. e Businco E.: "Atopia nella Prima Infanzia". Immunol. Pediatr. 1: 49, 1981.
- Businco L., Cantani A., Benincori N., Perlini R., Infussi R., Dc Angelis M. e Businco E.: "ElTectiveness oforal Sodium Cromoglycate (SCG) in Preventing Food Allergy in Children". Ann. Allergy 51(1): 47, 1983.
- Businco L., Marchetti F., Pellegrini G. e Perlini R.: "Predictive Value of Cord Blood IgE Levels in RAt-Risk» Newborn Babies and Influence of Type of Feeding". Clin. Allergy 13(6): 503. 1983.
- Cavagni G., Capra T., Suzzani L., Non G., Derin F.M., Dusi R. e Bernasconi S.: "Valori di IgE in Bambini sani,
 - non atopici". Folia Allergol. Immunol. Clin. 26: 365, 1979.
- Charpin J.: "Allergologie". Flammarion. Paris, 1980.
- Charpin J., Dry J. et Michel F.B.: "D~sensibilizations des Maladies Allergiques: Allerg~nes Nouveaux, Vigilance accrue". La Presse Medicale 33: 1754, 1985.
- Clerici F. e Villa ML.: "Immunologia Gencrale". UTET. Torino, 1978.
- Ceska M., Eriksson R. and Varga J.M .: "Radioimmunosorbent Assay of Allergens". J. Allergy Clin. Immunol. 49: 1, 1972.
- Ceska M. and Ludkvist U.:"A new and simple Radinimmuno-assay Method for the Determination of IgE". Immunochemistry 9:1021, 1972.
- Ciampolini F. e Cresti M.: "Atlante dci Principali Pollini allergenici presenti in Italia". 1st. Botanica Universit~ di Siena. 1981.
- Coca A. and Cooke R.A:00 the Classification of the Phenomena of Hypersensitization". J. Immunol. 8: 163, 1923

- Cocco F., DAmato G., Falagiani P., Centanni G. e Melillo G.: "Standardizzazione dci Test di Provocazione Bronchiale: Primi Risultati". Folia Allergol. Immunol. Clin. 24: 560, 1977.
- Cohen M.B., Nelson T. and Reinarz B.M .: "Observations on the Nature of the Mouse-Dust Allergen". J. Allergy 6: 517, 1935.
- Cooke R.A .: "The Treatment of Hay Fever by active Immunization". Laryngoscope 25: 108,1915. Cooke
- R.A. and Van der Veer A.: "Human Sensitization". J. Immunol. 1: 220, 1916.
- Cooke R.A. Studies in Specific Hypersensitiveness. IV. New etiologic factors in bronchial Asthma". J. Immunol. 7:147, 1922.
- Cooke R.A. and Stull A .: "The Preparation and Standardization of pollen extracts for the treatment of hay fever J. Allergy 4:87, 1933.
- Cronin F.: "Contact Dermatitis". Churchill Livingatone. Edimhurgh, 1980.
- Dahnel SE., Hedquist P., Hammaratrom S. and Samuclsson B.: "Leukdtrienes are patent Constrictors of human Bronchi". Nature 288: 484, 1980.
- DAmato G.: "Allergia Respiratoria da Pollini e da Miceti". Lombardo Editore. Roma, 1981.
- Dammacco F., Piccininno A., Cocozza R., Buttiglione M. e Bonomo L.:"Il Sistema Immunitarin Secretorin. Recenti acquisizioni in Condizioni normali e patologiche". J. Res. Lab. Mcd. 6:113, 1979.
- Dammacco F. e Silvestris F.:" Le Immunoglobuline Umane: Basi Strutturali, Immunochimiche e Funzionali". J. Res. Lab. Med. 2:141, 1976.
- De Dionigi L., Chiaravalli E., Calzolari M., Falagiani P. c Centanni S.: "II Test di Provocazione Nasale Specifico con Allergene titolato in Unit~ RAST: Validit~ e Sensibilit~t". Folia Allergol. Immunol. Clin. 32: 111.1985.
- De Francisci G., Magalini S. e Magalini S.I.:"Reazioni Immunologiche a Farmaci". Il Pensicro Scientifico Editore. Roma, 1983.
- Del Giacco G.S.:, "Glrissario di Immunologia". Edizioni Minerva Medica. Milano, 1975.
- Dockhorn R.J.~ "Using the RAST and PRIST with on overview of clinical Significance". Annals All. 49: 1, 1982.
- Doria G.: "Immunologia". Piccin Ed. Padova, 1978.
- Ducombs $\it U$. et Chabeau G.: "Dermato-allergologie de Contact". Masson. Paris, 1979.
- Falagiani P.: "Gli Estratti Allergenici: Aspetti teenologici c attuali tcndenze in tema di Standardizzazione Chimicauggi. 3: 77, 1986.
- Filiaci F.: "Problemi Allergoimmunologici delle prime Vie aere&'Essetre. Roma, 1985.
- Filiaci F., Piane E., Zambetti U. e Di Filippo S.: "Problemi Diagnostici dell'Allergia: 1 Test di Provocazione Nasale". Ric. Clin. Sper. Med. *5:15,* 1986.

- Fisher A.: "Contact Dermatitis". Lea and Febiger. Philadelphia, 1973.
- Fisher A., Pasher F. and Kanof NB.: "Allergic Contact Dermatitis due to Ingredients of Vehicles, a «vehicle tray» for Patch testing". Arch. Derm. 104: 286, 1971.
 Fouchard T.: "A Follow-up Study of Children with Asthmatoid Bronchitis. tl. Serum IgE and Ensinophil
- Counts in Relation to clinical Course". Acta Paediatr. Scand. 63: 129, 1974.
- Foussereau J., Benezra C. and Maibach H.: "Occupational Contact Dermatitis". Munksgaard. Copenhagen,

1982.

- Francis D.E.M: "Diets for Sick Children". Blackwell, Oxford, 1982.
- Fregert J.: "Manual of Contact Dermatitis". Munksgaard. Copenhagen, 1981.
- Fregert 3. and Bandinann HI.: "Patch Testing. Springer und Verlag". Berlin, 1975.
- Ercier S. and Berger H.: Disodium Cromoglycate in Gastrointestinal Protein Intolerance". Lancet i: 913,
- Galimberti M., Piu U., Falagiani P., Ottoboni F., Calvi F. e Centanni S.:" Ruolo degli Acari delle derrate nelle Allergopatie Respiratorie". Giorn. Ital. Malat. Torace. 36: 389, 1982.
- Gell P.G.M. and Coombs R.R.A.: "Clinical Aspects of Immunology". Blackwell. Oxford, 1968.
- Gell P.G.M., Cooinbs R.R.A. and Lachmann P.3.: "Clinical Aspects of tmmunology". Blackwell. Oxford,
- Gerawin M.E. Bronchial Asthma: Principles of Diagnosis and Treatment". Grune and Stratton. New York, 1981.
- Uhezzi F.: Autacoids and some Mediators in allergic and non allergic Forms. Boll. tst. Sieroter. Milan. 65(3): 169, 1986.
- Uhezzi F., Tassi G.C. "Impiego di un nuovo Test Radioenzimasico nelle Forme Orticacinidi e nelle Allergic da Farmaci". Boll. 1st. Sieroter. Milan. 58: 4,1979.
- Ghezzi F. e Tassi G.C .: "Impiego diagnostics di un Test Radiocozimatico nelle Forme Orticarinidi e nelle Sindromi Orticarin-AngioBdematose". Bell. 1st. Sieroter. Milan. 60: 538, 1981.
- Giovannelli G., Bernasconi S. e Cavagni U.: "AllergiaAlimentare ed Eczema infantile". Corso Editore. Ferrara, 1981.
- Giraudi G.: "La Reazione Antigene-Anticorpo". Ligand Quarterly (Ed It.) 2: 70, 1983.
- Gleich G.J., Averbeck AK. and Swedlund I-I.A.: Measurement of IgE in normal and allergic Serum by Radioimmunoassay". J. Lab. Clin. Mcd. 77: 690, 1971.
- Grundbacher F.J.:" Causes of Variation in Serum IgE Levels in normal Populations". 3. Allergy Clin.

- Immonol. 56: 104, 1975.
- Halpern G.M.: "Serological Markers of human allergic Disease". J. Clin. Immunoassay 6:131, 1983.
- Hamburger R.: Allergy and the Immune System". Am. Sci. 64: 157, 1976.
- Hamilton RU. and AdkinsonN.F. Jr.: "Determii~azione sierica delle IgE allergette-specifiche metliante 1 Dosaggin Immuno-Altergo-Radiometrico in Ease solida". Ligand Quarterly (Ed. It.) 2: 37, 1983.
- Hamilton R.G. and Sobotka A.K.:"Dosaggio Immunologico di IgU anticorpali «bloecanti» Allergene-specifiche". Ligand Quarterly (Ed. It.) 2: 49, 1983.
- Homburger HA.: "Prospettive dci Test Allergologici in vitro". Ligand Quarterly (Ed. It) 2: 65, 1983.
- Honsinger R.W.Jr., Silverstein D. and Van Arsdeal P.P .: "The Eusinophil and Allergy: Why?". J. AllergyClin. Immunol. 49: 142, 1972.
- Hyde H.A.: "Atmospheric Pollen Grains and Spores in relation to Allergy". Clin. Allergy 2:153, 1972.
- Hyde H.A. and Adams K.F.: "An Atlas of Airboorne Pollen Grains". Mac Millan and Co. Ltd. London, 1958.
- Indrajana T., Spieksna F.T.M. and Voorhorst R.: "Comparative Study of she intracutaneous Scratch and Prick Test in allergy". Ann. Allergy 29: 639, 1971.
- Ishizaka K.: "Cellular Events in the IgE Antibody Respon~'e". Adv. Iminunol. 23: 1,1976.
- Ishizaka K. and Ishizaka T.: "Physicochemicat Properties of reaginic Antibody. I. Association of reaginic Activity with an Immunoglobulin other than gamma-A or gamma-U-globulin". 3. Allergy 37: 169, 1966.
- Ishizaka K. and Ishizaka T.: "Physicochemical Properties of reaginic Antibody". III. Further Studies on the reaginic Antibody in gamma-A-globulin Preparations". J. Allergy 38: 108, 1966.
- Ishizaka K. and Ishizaka T.: "Identification of gamma-F A ntibodies as a Carrier of reaginic Activity". 3. Immunot. 99: 1187, 1967.
- Ishizaka K. and Ishizaka T.: "Mechanisms of reaginic Hypersensitivity and IgE Antibody Response". Immunot. Rev. 41: 109, 1978.
- Ishizaka K. and tshizaka T.: "Mechanisms of reaginic Hypersensitivity and Immunotherapy". Lung. 155: 3, 1978.

- Ishizaka K., Ishizaka T. and Hornbrook M.: "Physicocheinical Properties of reaginic Antibody Correlation of reaginic Activity with gamma-E Antibody". 1. tininunol. 94: 98, 1966.
- Ishizaka K.. Ishizaka T. and Hornbrook M.: "Allergen-binding Activity of gamma-E, gamma-U and gamma-A Antibodies in Sera from atopic Patients". 3. Immunol. 98: 490, 1967.
- Ishizaka K., Ishizaka T. and Lee E.M.: "Physicochemical Properties of reaginic Antibody. II. Characteristic Properties of reaginic Antibody different from human g~mma-A-isohemagglutinin and gainina-D-globutin". 1. Allergy 37: 336, 1966.
- Jacobs P.M.: "Metodi di Separazione nei Dosaggi lininunoglobutinici". Ligand Quarterly (Ed. It.) 1:19, 1983.
- Jacotot B., Reinert P., Reycs F., Sobel A. et Sylvestre R.: "Immunopatologia". Masson Italia Editore. Milano, 1980.
- Johansson S.G.O. "Diagnosis and Treatment oflgE-mediated Diseases". Excerpta Medica. Amsterdam, 1981.
- Johanason S.G.O.: "Raised Levels of a new lininunoglobulin Class (IgND) in Asthma". Lancet ii: 951, 1967.
- Johanason S.G.O., Bennich H. and Wide L.: "A new Class oflininunoglobulin in human Serum". Immunology 14: 265, 1968.
- Johansson S.G.O., Berglund A. and Kicllman NIM.: "Comparison oflgE Values as Determined by Different solid Phase Radioimmunoassay Methods". Clin. Allergy 6: 91, 1976.
- Johnson F. and Spencer J.T.: "Allergy, Immunology and medical Treatment". Year Book Med. Publ. London, 1981.
- Juta P., Engberg S. and Winberg J.: "Treatment ofInfantile Atopic Dermatitis with a Strict Elimination Diet". Clin. Allergy 8: 493, 1978.
- Kaplan AP.: "Allergologia". USES. Firenze, 1989.
- Kaplan AP.: "Mediators of Urticaria and Anginedema". J. Allergy Clin. Immunot. 60 (5): 324, 1977.
- Katz D.H .: "New Concepts concerning Pathogenesis of the allergic Phenotipe and Prospects for Control oflgE Antibody Synthesis". Int. Arch. Allergy Appl. Immunot. 66: 25, 1981.
- Kaufman H. and Frick 0.: "Prevention of Asthma". Clin. Allergy 11: 549, 1981.
- Kiettman NIM.: "Predictive Value of high IgE levels in Children". Acta Paediatr. Scand. 65: 465, 1976.
- Kjetlman NIM. and Johansson S.G.O :1gB and atopic Allergy in Newborns and Infants with aFamily History of atopic Disease". Acta Paediatr. Scand. 65: 601, 1976.
- Kjeltman NIM., Johansson S.U.O. and Roth A.: "Serum tgE Levels in heatty Children quantified by a Sandwich Technique (PRIST)". Clin. Allergy 6: 51, 1976.
- Kuet F.A.Jr. and Ergan R.W.: "Prostaglandins, Arachidonic Acid and Inflammations". Science 210: 978, 1980.
- Lawlor U.J.Jr. and Fisher TI.: "Manual of Allergy and Immunology. Diagnosis and Therapy". Little Brown and Co. Boston, 1981.

- Lazar P.: "Pathologic industriette. Approche Epidemiologique". Flammarion. Paris, 1979.
- Lecompte I a "Histainin~inie et Histaminurie au Cours du Choc Anaphylactique de IHomme". Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 9: 250, 1956.
- Leung DYM., Rhodes A.R. and Geha R.S.: "Enumeration of T-Cell Subsets in Atopic Dermatitis using Monoclonal Antibodies". I. Allergy Clin. tminunot. 67: 450, 1981.
- Lieberinan P. and Crawford L.V. Management of the Allergic Patient". Appleton-Century-Crofta. New York, 1982
- Lieberman P. and Patterson R.: "Immunotherapy for Atopic Disease". Adv. Inter. Mcd. 19: 391, 1974.
- Longo U. e Poti F: "Trattamento deltEezema Atopico infantile con Dieta di Etiminazione". Riv. It. Ped. 6:41, 1980.
- Lucehesi M., Zubiani M. e Fiorani C.M.: "Immunotogia ed Immunopatologia dcl Polmone". It Pensiero Sciensifico Editore. Roma, 1980.
- Mabmoud A.A.F. and Austen K.F.: "The Fosinophil in Health and Disease". Grune and Stratton. New York, 1980.
- Mancini C., Carbonara A. and Heremans F.: "Immunochemicat Quantitation of Antigens by single Radial Ininuno~liffusion". Immunochemistry. 2: 235, 1965.
- Mandy F. and Peretmutter L.:"Il Dosaggio delte 1gB totali nel Siero umano". Ligand Quarterly (Ed. lt.) 2: 31, 1983.
- Marone U., Haminarstrdm S. and Linebtenstein L.M.: "An Inhibitor ofLipoxygenase Inhibits Histamine Release from Human Basophits". Clin. Immunot. Immunopathot. 17: t17, 1980.
- Marone U., Petracca R., Poto S., Triggiani M. e Condorelti M.: "The Rote ofs-lipoxygenase Metabotites and Phosphotipase A₂ in human Allergic and tnflaminasory Reactions". FoliaAllergot. Immunol. Clin. 29: 37, 1982.
- Marone U., Sobotka A.K. and Liebtenstein L.M .: "Effeets of Arachidonic Acid and its Metabotites on Antigeninduced Histamine Release from Human Basophits in vitro". I. Immunot. 123: 1669, 1979. Marsh D.G., Meyers D.A. and Bias W.B.: "The Epidemiology and Genetics of Atopic Allergy". N. Engl. 3.

Med. 305: 1551, 1981.

- Mc Ewen L.M.: "Enzyme Potentiated HyposensitizatiOn". Ann. Allergy 35: 98, t975.
- Melilto U., Cocco U. e DAmato U.: "Bronchial Provocation Tests in etiotogic Diagnosis of Asthma". Bronchopneumologie 29: 329, 1979.
- Melillo U., Cocco U. e D'Amato U.: "Respiratory Allergy". Masson Itatia. Milano, 1980.
- Mdli U.: "Allergia. Malattie Allergiche ed Attergosimili". Vallardi Editore. Milano, 1959.
- Meneghini C.L. e Angelini U.: "Le Dermatiti Fezematose Professional)". Lombardo Editore. Roma, 1982.

- Merrett T.G.: "The Radinatlergosorbent Test (RAST)". Immunology Today 2:13, 1981.
- Merrett T.U. and Merrett I.: "Methods for Quantifying Circulating IgE". Clin. Allergy 8: 543, 1978.
- Middleton F. Jr., Reed CF. and Ellis F.F. "Allergy. Principles and Practice". Mosby Co. Saint Louis, 1978.
- Motborow El. and Reeves W.G.: "Immunology in Medicine". Accademic Press. London, 1977.
- Motkhou P. et Pinon C.: "Allergic aux Hym6nopt6res". Rev. Franc. Atlergol. 12: 333, 1972.
- Moneret-Vautrin DA. et Andre C.: "Immunopathologie de 'Allergic Alimentaire et Fausses Allergies Alimentaires". Masson. Paris, 1983.
- Morandini UC., Finiguerra M., Zanierato U. e Cucco S.: "Studio comparativo tra Metodo Radinimmunologien (RAST) ed tminunoenzitflaticO (RELtA) nella Ricerca delte IgE specifiche". Mm. Pneum. 20: 103, 1981.
- Morris H.R., Taylor UW., Piper P.1., Sirois P., Tippins JR.:" Slow Reacting Substances of Anaphylaxis: Purification and Characterization". Febs. Lest. 87: 203, 1978.
- Mygind N.: "Malattie Allergiche". Momento Medico. Salerno, 1988.
- Nagaya H .. "Relationship between Antigen-specific IgE Antibody (RAST) and Total Serum IgE Levels". Ann.
 - Allergy 43: 267, 1979.
- Negrini A.C., Businco N.L., Centanni U., DAmato U., Noferi A., Orsotani C., Patriarca U., Romagnani S. ed Errigo F.: "Suggerimenti per l'Applicazione Pratica dell'Immunoterapia specifica netle Sindromi Allergiche Respiratorie". Folia Allergol. Immunot. Clin. 26: 437, 1979.
- Negrini A.C., DAste N., Scarsi PG., Troise C. e Vottolini S.: "La Diagnostica Immuno-enziinatica (EtA.) nella Sensibilizzazione a Parietaria: Raifronto con Tests Cutanci e RAST". Folia Atlergol. Immunol. Clin. 30 (3): 211, 1983.
- Negrini A.C., Maglin M.L., Manca D. e Rigo M .: "thdagini preliminari sulla Cutireattiviti~ ad alcuni Acari aminon» in Soggetti Atopici". Folia Altergol. tinmunol. Clin. 24: 575, 1977.
- Negrini A.C., Scarsi P.U e Vottotini S.:"La Immunoterapia Specifica. Aspetti Pratici e Considerazioni tinmunologiche". Fed. Mcd. 34: 240, 1981.
- Noon L.: "Prophylactic Inoculation against Hay Fever". Lancet i: 1572, 191 t.
- Norms AL.: "Atopic Dermatitis". Ped. Clin. North Am. t8: '801, 1971.
- Ormerod AD.: "Urticaria and Anginedeina". Br. Med. I. 289: 903, 1984.
- Ortolani C., Cornelli U., Beltani M., Pastorelto E e Zanussi C.:" Sodium Croinoglycare and Provocation Tests in Chronic Urticaria". Ann. Allergy 48 (1): 50, 1982.
- Ortotani C., Miadonna A., Adami A., Restuccia M. e Zanussi C.: "Correlation of the specific IgE in Serum and nasal Secretions with clinical Symptoms in Atopic". Clin. Allergy 11: 249, 1981.
- Ortolani C., Pastoretto E. e Zanussi C.: "Prophilaxis ofadverse Reactions to Foods. A double bind Study oforal Sodium Cromoglycate for the Prophilaxis ofadverse Reactions to Foods Additives". Ann. Allergy 50: 105; 1983.
- Ottoboni F., Falagiani P. e Centanni S.: "Gli acari Altergenici". Boll. 1st. Sieroter. Milan. 63: 389, 1984.
- Ottoboni F., Falagiani P., Morlacehi C. e Centanni U.: "Indagine sugli Acari delle Polveri di Casa". Folia Altergot. Immunot. Clin. 26' 427 1979.

Ottoboni F., Morlacehi C., Falagiani P. e Petrigni U.: "Allergia agli Acari domestici: Studio Epidemiologico e linmunochimico". Folia Allergol. Immunol. Clin. 25: 592, 1978.

Panizon F.: "Significato e Limiti dci Test Cutanci in Allergologia Pediatrica". Selecta Pediatr. 3:101, 1982.

Patterson R.: "Clinical Efficacy of Allergen Immunotherapy". I. Allergy Clin. Immunol. 64: 155, 1929.

Patterson R., Lieberman P. and Irons S.S.: "Allergy, Principles and Pratice" ~ Masby Co. Saint Louis, 1978.

Paupe I. et Scheinmann P.: "Allergologie Pt~diatrique". Flarnrnarion. Paris, 1988

Perrin L.F.: "Allergologia Pratica". Masson Italia Editore. Milano, 1985.

Pinon C. et Molkhou P.: "Allergic aux Insectes". Rev. Institut Pasteur 13: 91, 1980.

Prausnitz C. und Kdstner H.: "Studien fiber die Uberempfindlichkeit". Zbl. Bakt. I. Abt. 86: 160, 1921.

Ring I.: "Plasma Histamine Concentrations in Atopic Eczema". Clin. Allergy 13 (6): 545, 1983.

Romagnani S., Boccaccini P., Amadori A. e Ricci M. "Studies on Allergens of Dermatophagoides Pteronyssinut by direct and indirect RAST". mt. Archs. Allergy Appl. Immunol. 50: 525, 1976.

Romagnani S., Maggi F., Del Prete UF., Giudizi MG., Falagiani P. e Ricci M.: "Measurement of Allergenspecific IgU Antibodies in Atopic Patients undergoing Specific Immunotherapy by a simple Solidphase Radinimmunoassay". Immunol. Clin. Sper. 2: 2, 1983.

Sacehi U. e Tassi UC.: "Caratterizzazione e Standardizzazione degli Estratti Allergenici". Boll. 1st. Sieroter. Milan. 61: 265, 1982.

Sacehi U., Valcurone U. e Tassi G.C. "Attemps at Characterizing the Allergens of Cat Saliva and Fur". Boll. tat. Sieroter. Milan. 63: 462, 1984.

Sainuctsson B.: "Leukotrienes: Mediators of Immediate Hypersensitivity Reactions and Inflammation". Science 220: 568, 1983.

Samuclsson B., Hammarstrdm S., Murphy R.C. and Borgeat P.: "Leukotrienes and Slow Reacting Substance of Anaphylaxis (SRS-A)". Allergy 35: 375, 1980.

Schwartz L., Tulipani L. and Birmingham D.J.: "Occupational Diseases of the Skin". Ed. Kimpton. London, 1957.

Serafini U.: "Allergia, Malattie Atlergiche ed Allergosimili". Vallardi. Milano, 1960. Serafini U.: "Immunologia Clinica ed Altergologia". USES. Firenze, 1982.

Serafini U. e Bonini S.: "Preclinical Diagnosis of Bronchial Asthma". Int. I. Tiss. React. 1: 7, 1979.

Serafini U. e Gota U.: "La Pottinosi". Vatlecehi. Firenze, 1952.

Serafini U. e Ricci M.: "Principi di Immunotogia Clinica e Allergotogica". S.E.U. Roma, 1972.

Serafini U., Ricci M. e Bonini S.: "Aspetti detlImmunoterapia Specifica netlAsma Bronchiale". Boll. Infor. Farmac. 6: 2, 1982.

Sertoti A. e Fabbri P.: "1 Tests Epicutanci". Teorema Ed. Firenze, 1974.

- Sherman W.B.: > 'Hypersensitivity Mechanism and Management". Saunders. Philadelphia, 1968.
- SobotkaA.K., Vatentine~M.D., Ishizaka K. and Liebtenstein L.M.: "Measurement oflgG blocking Antibodies:
 - Development and Application of a Radioimmunoassay". I. Immunol. 117: 84, 1976.
- Societ'altalianadi Allergologia e ImmunologiaClinica: "LImmunoterapia Specifica-Memorandum". Folia Allergol. Immunol. Clin. 34: 241. 1987.
- Societ~ Italiana di Allergulogia e Immunologia Clinica: "La Diagnosticadelle Allergopatie". Folia Allergol. linmunol. Clin. 34: 387;.I,287.
- Stanworth DR.: "IgE and Allergy". Fotia Atlergot. Immunot. Clin. 22: 270, 1975.
- Steinberg P., Ishizaka K. and Norman P.S.: "Possible Role oflgE-mediated Reaction in Immunity". I. Allergy Clin. Immunol. 54: 359, 1974.
- Stevenson D.D. and Simon RA.: "Sensitivity to Ingest Metabisulphites in Asthmatic Subjects". 3. Allergy Clin. Immunot. 68: 26, 1981.
- Stranneg8rd IL., Liodholm L. and Stranneg8rd 0.: "Studies ofT Lymphocytes in Atopic Children". tnt. Arch. Allergy Appl. Immunol. 50: 684, 1976.
- Stranneg8rd 0. and Stranneglird I.L.: "T Lymphocyte Numbers and Function in Human IgE-mediated Allergy". Immunot. Rev. 41: 149, 1978.
- Tassi UC., Uhezzi F., Sorzini M.R. e Zappa M. "tmmunodiagnostica ed Immunoterapia detle Forme Attergiche". Boll. 1st. Sieroter. Milan. *59*: 77, 1980.
- Tassi G.C. e Sacehi C.: "Immunoterapia delte Manifestazioni Allergiebe". Boll. 1st. Sieroter. Milan. 62: 1, 1983.
- Tassi UC. e Sertoli A.: "Allergologia Applicata e Immunologia". It Penskro Scientifico Editore. Roma, 1984.
- Tassi UC. e Sorzini MR.: "Impiego di un Micrometodo su Sangue intern netla DiagnoslicaAttergOtOgiea". Boll. 1st. Sieroter. Milan. 59: 6, 1980.
- Tassi U.C. e Valcurone U a "Atopia eRA ST— Prublemi diagnostici, terapeutici cdi standardizzazione. Contributo sperimentale (Atlergia agli Antibiotici)". Bolt. 1st. Sieroter. Milan. 57 (5): 557, 1978.
- Tassi UC., Valcurone U. e Astolfi U.: "Significato diagnostico-clinico del RAST". Terapia 60: 213, 1975.
- Taylor B., Norman A .P. and Orgel H.A .: "Transient IgA Deficiency and Pathogenesis ofInfantite Atopy". Lancet Is: III, 1973.
- Todisco T.: "Leucotrieni ed Asma". Recent. Progr. Mcd. 75: 485, 1984.
- Tridente U.: "linmunologia e linmunopatotogia". It Pensiero Scientifico Editore. Roma, 1979.

Indice

Istruzioni per gli Autoripag.	. 2
Editoriale»	3
Allergia oggi»	5
Generalità»	5
Eziologia»	6
Epidemiologia»	8
Quadri clinici delle allergopatie»	12
Rinite allergica»	12
Asma bronchiale»	12
Alveolite allergica»	13
Orticaria»	13
Eczema atopico»	14
Dermatite da contatto»	15
Congiuntivite»	15
Anafilassi»	15
Fisiopatologia delle allergie»	17
Basi immunologiche»	17
Immunoglobuline ed allergia»	21
Reazioni allergiche»	23
Ipersensibilità Tipo I: reazioni atopiche»	24
Ipersensibilità di tipo II: reazioni citotossiche»	26
Ipersensibilità di Tipo III: reazioni da immunocomplessi	26
Ipersensibilità di Tipo IV: reazione ritardata»	26
Diagnostica allergologica»	27
Anamnesi»	27
Anamnesi familiare»	27
Anamnesi fisiologica»	27
Anamnesi professionale»	27
Anamnesi patologica remota»	27
Anamnesi patologica prossima»	28
Prove allergologiche»	28
Cutireazione»	28
Patch Test»	29
Test di provocazione	30

PRIST	>>	31
RAST	»	33
Precipitine	»	35
Protocollo diagnostico	»	36
Profilassi e terapia delle allergopatie	»	40
Prevenzione delle allergie	»	40
Immunoterapia iposensibilizzante specifica	»	41
Farmacoterapia antiallergica	»	44
Terapia d'urgenza in allergologia	»	47
Le nuove frontiere dell'allergologia	»	48
Purificazione e standardizzazione degli allergeni	»	48
Standardizzazione della diagnostica allergologica	»	49
Prospettive della terapia antiallergica	»	51
Bibliografia	»	53
Indice	»	63
Volumi pubblicati nella collana Caleidoscopio	»	65

Volumi pubblicati nella collana Caleidoscopio

- 1. Rassu S.: Principi generali di endocrinologia. Gennaio '83
- 2. Rassu S.: L'ipotalamo endocrino. Giugno '83
- 3. Rassu S.: L'ipofisi. Dicembre '83
- 4. Alagna., Masala A.: La prolattina. Aprile '84
- 5. Rassu S.: Il pancreas endocrino. Giugno '84
- 6. Fiorini I., Nardini A.: Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza). Luglio '84.
- 7. Rassu S.: L'obesita'. Settembre '84
- 8. Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.: Aspetti morfofunzionali dell'ovaio. Novembre '84.
- 9. Kubasik N.P.: Il dosaggio radioimmunologico (1). Dicembre '84.
- 10. Kubasik N.P.: Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima. Gennaio'85.
- 11. Kubasik N.P.: Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda. Febbraio '85.
- 12. Kubasik N.P.: Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima. Aprile '85.
- 13. Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.: Il TSH. Giugno '85.
- 14. Facchinetti F. e Petraglia F.: La β -endorfina plasmatica e liquorale. Agosto '85.
- 15. Baccini C.: Le droghe d'abuso (1). Ottobre '85.
- 16. Kubasik N.P.: Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda. Dicembre '85.
- 17. Nuti R.: Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale. Febbraio '86
- 18. Cavallaro E.: Ipnosi: una introduzione psicofisiologica. Marzo '86.
- 19. Fanetti G.: AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti. Maggio '86.
- 20. Fiorini I., Nardini A.: Toxoplasmosi, immunologia e clinica. Luglio '86.
- 21. Limone P.: Il feocromocitoma. Settembre '86.
- 22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici. Novembre '86.
- 23. Bolcato A.: Allergia. Gennaio '87.
- 24. Kubasik N.P.: Il dosaggio enzimoimmunologico ed fluoroimmunologico. Febbraio '87.
- 25. Carani C.: Patologie sessuali endocrino-metaboliche. Marzo '87.
- 26. Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: Le banche dati in medicina. Maggio '87.
- 27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: L'amenorrea. Giugno '87.
- 28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: Il paziente terminale. Luglio '87.
- 29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche*. Settembre '87.
- 30. Cingolani M.: Manuale di ematologia e citologia ematologica. Novembre '87.
- 31. Kubasik N.P.: Ibridomi ed anticorpi monoclonali. Gennaio '88.
- 32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: Diagnostica del carcinoma mammario. Febbraio '88.
- 33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: Neuroendocrinologia dello stress. Marzo '88.
- 34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: La fecondazione in vitro. Maggio '88.

- 35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: Il gozzo nodulare. Giugno '88.
- 36. Baccini C.: Le droghe d'abuso (2). Luglio '88.
- 37. Piantino P., Pecchio F.: Markers tumorali in gastroenterologia. Novembre '88.
- 38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: Le leucemie acute infantili. Gennaio '89.
- 39. Sommariva D., Branchi A.: Le dislipidemie. Febbraio '89.
- 40. Butturini U., Butturini A.: Aspetti medici delle radiazioni. Marzo '89.
- 41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: Diagnostica delle neoplasie colo-rettali. Aprile '89.
- 42. Palleschi G.: Biosensori in Medicina. Maggio '89.
- 43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: HTLV-I. Giugno '89.
- 44. Fanetti G.: Emostasi: fisiopatologia e diagnostica. Luglio '89.
- 45. Contu L., Arras M.: Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie. Settembre '89.
- 46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: Immunologia dell'occhio. Ottobre '89.
- 47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: Infezioni opportunistiche in corso di AIDS. Gennaio '90.
- 48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: La coriogonadotropina umana. Febbraio '90.
- 49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: L'immunologia del diabete mellito. Marzo '90.
- 50. Cappi F.: La trasfusione di sangue: terapia a rischio. Aprile '90.
- 51. Tortoli E., Simonetti M.T.: I micobatteri. Maggio '90.
- 52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: Anticorpi antinucleo. Giugno '90.

Caleidoscopio Rivista monografica di Medicina

anno 5, numero 23

Direttore Responsabile

Sergio Rassu Via Pietro Nenni, 6 07100 Sassari Tel. Fax e Modem (079) 270464

Editore

Medical Systems S.P.A.
Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. (010) 808051(7 linee r.a.) Numero Verde 1678 01005 (senza prefisso);
Telex 270310 Ideal I.
Telefax (010) 809737- 802257.

Segretaria di Direzione

Fiorella Gaggero

Servizio Abbonamenti

Elisabetta Ricci

Stampa

ATA-Azienda Tipografi Associati Via G. Torti, 32 C Rosso 16143 Genova - Tel. 010 503320

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/84 Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa nº 2661 del 2 Settembre 1989

> Prima edizione: Gennaio 1987 Ristampe: Settembre 1987 e Gennaio 1989 Nuova Edizione: Aprile 1990

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Associata all'USPI Unione Stampa Periodica Italiana



Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da: "L'ECO DELLA STAMPA" Via Compagnoni, 28 - Milano

SAGGIO FUORI COMMERCIO ESENTE IVA E BOLLA DI ACCOMPAGNAMENTO (Art. 4 - 3/8/6 DPR 627/78)