

On Medicine

RIVISTA SCIENTIFICA INDIPENDENTE QUADRIMESTRALE



Intervista di Michele Fiore

- **Gli emangiomi infantili: un numero verde per aiutare genitori e specialisti**
Redazione On Medicine
- **Conservanti nei colliri: un rischio evitabile**
Redazione On Medicine
- **Allergie alimentari: il BAT test è utile per definire l'alimento nocivo e la gravità delle reazioni all'allergene**
Finelli C



Quest'opera è protetta dalla legge sul diritto d'autore. Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla ristampa, all'utilizzo di illustrazioni e tabelle, alla registrazione su microfilm o in database, o alla riproduzione in qualsiasi altra forma (stampata o elettronica) rimangono riservati anche nel caso di utilizzo parziale. La riproduzione di quest'opera, anche se parziale, è ammessa solo ed esclusivamente nei limiti stabiliti dalla legge sul diritto d'autore ed è soggetta all'autorizzazione dell'editore. La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla legge.

© Sintesi InfoMedica S.r.l.

Sebbene le informazioni contenute nella presente opera siano state accuratamente vagliate al momento della stampa, l'editore non può garantire l'esattezza delle indicazioni sui dosaggi e sull'impiego dei prodotti menzionati e non si assume pertanto alcuna responsabilità sui dati riportati, che dovranno essere verificati dal lettore consultando la bibliografia di pertinenza.

Copyright © 2018 by Sintesi InfoMedica S.r.l.
Via Brembo, 27 - 20139 Milano (MI)
Tel. +39 02 56665.1

OnMedicine - Reg. Trib. di Milano n. 63 del 30/01/2007

Direttore responsabile: Alberto De Simoni
Marketing e vendite: Marika Calò

Marzo 2018

SOMMARIO

2 INTERVISTA



Michele Fiore

5 FOCUS

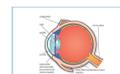


Gli emangiomi infantili: un numero verde per aiutare genitori e specialisti

Redazione On Medicine

7

APPROFONDIMENTI



Conservanti nei colliri: un rischio evitabile

Redazione On Medicine

11

IL PARERE DELLO SPECIALISTA



Allergie alimentari: il BAT test è utile per definire l'alimento nocivo e la gravità delle reazioni all'allergene

Finelli C

BOARD SCIENTIFICO

Giorgio Walter Canonica
Allergologo

Antonio Ceriello
Diabetologo

Aldo De Rosa
Urologo

Fernando Di Benedetto
Pneumologo

Marco Guelfi
Ortopedico

Giovanni Carlo Isaia
Geriatra

Antonio Simone Laganà
Ginecologo

Giorgio Lambertenghi
Ematologo

Giovanni Minisola
Reumatologo

Vincenzo Montemurro
Cardiologo

Donato Rosa
Ortopedico

Raul Saggini
Fisiatra

Enzo Silvestri
Radiologo

Michele Fiore
Pediatra

On Medicine

Anno XII, Numero 1 - marzo 2018



EDITORIALE

Editoriale

De Simoni A

Gentili lettori,

è con grande piacere che diamo il benvenuto al 2018 con un nuovo numero di On Medicine, che inizia quest'anno con alcune importanti novità. Siamo infatti lieti di accogliere nel Board della rivista due nuovi membri: il dottor Luigi Grazioli, Direttore dell'Unità Operativa Prima Radiologia presso gli Spedali Civili di Brescia, stimato esperto internazionale di Radiologia tradizionale, TC ed RM, e autore di numerosi testi sull'argomento, l'ultimo dei quali di prossima pubblicazione. Insieme a lui diamo il benvenuto al Dottor Michele Fiore, specialista in Pediatria a Genova e protagonista dell'intervista di questo numero. Siamo certi che la collaborazione di questi nuovi membri del Board contribuirà a dare maggior prestigio alla nostra rivista e ci offrirà l'opportunità di ampliare le tematiche da presentarvi. A tal proposito, in questo nuovo numero abbiamo voluto parlarvi di Emangiomi infantili per segnalarvi un'importante iniziativa. Gli Emangiomi Infantili sono i più comuni tumori infantili e colpiscono fino al 10% della popolazione pediatrica e, sebbene spesso non siano causa di preoccupazione, nel 12% circa dei casi sono caratterizzati da una complessità che può comportare sequele nel lungo termine anche significative. Pertanto il riconoscimento e il trattamento tempestivi sono fondamentali. Proprio per favorire questa presa in carico, dal mese di marzo e per un anno sarà attivo un numero verde a cui rivolgersi per ottenere maggiori informazioni sul disturbo e consentire al più elevato numero di pazienti possibile di essere indirizzati ai Centri di riferimento per la cura delle anomalie vascolari. Oltre a questo abbiamo approfondito per voi la tematica dei conservanti nei colliri, necessari per evitare contaminazione batterica e fungina ma oggi sempre più chiaramente causa di effetti indesiderati, soprattutto in soggetti con base allergica. Quali strategie sono state ideate per gestire questa problematica? Ve ne parliamo in un redazionale realizzato ad hoc dallo staff di On Medicine.

A completare il numero la rubrica dell'esperto. Il parere di questo mese è del dottor Carmine Finelli, affezionato lettore esperto in tematiche di nutrizione, che ci parla di un nuovo test per individuare le allergie alimentari. Ringraziamo ancora gli Autori per la collaborazione e i nostri lettori per la grande partecipazione e, augurandovi buona lettura, vi segnaliamo anche l'aggiornamento dell'area Congressi e della sezione News, con le nuove date dei prossimi appuntamenti e le ultime notizie nel campo della medicina. Arrivederci al prossimo numero!

Il direttore responsabile

A handwritten signature in black ink, which reads "Alberto De Simoni". The signature is fluid and cursive.

On Medicine

Anno XII, Numero 1 - marzo 2018



INTERVISTA

Intervista al Dottor Michele Fiore, nuovo membro del Board di On Medicine

Fiore M



A partire da questo numero On Medicine accoglie nel Board scientifico un nuovo membro: il Dottor Michele Fiore, Pediatra di famiglia di Genova.

Il Dottor Fiore svolge la sua attività da più di 20 anni con grande passione e, come membro di diverse Società Scientifiche, è impegnato con successo anche nella formazione e nell'aggiornamento professionale, contribuendo alla realizzazione di attività di informazione ed educazione in occasione di Convegni e Congressi e in favore delle famiglie. Entrando nel Board in qualità di specialista in Pediatria, il dottor Fiore ci offre la possibilità di ampliare le aree di interesse della rivista e di creare ulteriori occasioni di approfondimento e confronto anche in quest'area della medicina, attraverso nuovi contenuti curati da specialisti di grande livello impegnati in quello che, usando le stesse parole

del Dottor Fiore, è sicuramente tra i lavori "più belli del mondo". Vi lasciamo ora alle parole del Dottore, cui diamo un caloroso benvenuto e che ringraziamo di cuore per la partecipazione, certi che la sua adesione al Board contribuirà a dare maggiore prestigio alla nostra rivista.

Dottor Fiore, siamo lieti di presentarla ai lettori di On Medicine come nuovo membro del Board scientifico di On Medicine, in cui entra in qualità di Pediatra. Vuole raccontarci qualcosa della sua attività medico-assistenziale nella bellissima Genova?

Mettiamola così, secondo me senza dubbio il lavoro di Pediatra di Famiglia è il più bello del mondo...a prescindere dal luogo dove viene svolto. Le dico questo perché ho esercitato la mia professione in tre città diverse dall'inizio della mia "carriera". Ho cominciato la mia avventura di Pediatra di famiglia nel lontano 1996, a quel tempo svolgevo la mia attività alle porte di Napoli presso Casavatore e Arzano, quest'ultimo famoso in quanto assurto alle cronache grazie al libro e al film "Io speriamo che me la cavo". Questi due piccoli comuni alla periferia nord-est di Napoli mi hanno permesso di entrare in contatto con alcune realtà che mi hanno dato tanto dal punto di vista umano, oltre che professionale. È stata un'esperienza bellissima. Successivamente, era la fine del 2001, mi sono trasferito nella ridente Sanremo e da lì, dopo circa 9 anni, a Genova. In Liguria l'ambiente di lavoro era molto diverso da quello dei primi anni di attività, sebbene fosse altrettanto stimolante. L'aspetto che più amo del mio lavoro è certamente il rapporto umano con le famiglie dei miei assistiti, elemento fondamentale del nostro operato, che noi Pediatri di famiglia cerchiamo di creare sempre e che chiamiamo "rapporto di fiducia". Costruire un buon rapporto di fiducia con i genitori del bambino che assisti è di fondamentale importanza. Veder crescere un bambino che alla prima visita era un neonato e portarlo fino all'età adolescenziale (quindi instaurare un rapporto che può durare 14-16 anni) è una delle più belle soddisfazioni per noi Pediatri.

Lei è membro di diverse Società Scientifiche e partecipa attivamente alla realizzazione di importanti iniziative in campo medico-scientifico. In particolare ha curato personalmente diverse pubblicazioni destinate allo specialista ma anche alle famiglie.

Sì, in particolare ci sono due Guide pratiche che ho contribuito a realizzare negli ultimi due anni a cui tengo molto: "Le immunodeficienze nell'ambulatorio del Pediatra" e "Adolescenza e transizione. Dal pediatra al medico dell'adulto". Entrambe queste iniziative editoriali sono state da me ideate, portate avanti dalla Società Italiana di Pediatria Preventiva e Sociale (SIPPS), il cui Presidente è il Dottor Giuseppe Di Mauro, e realizzate in collaborazione con altre Società.

Certamente. L'area immunologica pediatrica è un ambito in cui lei ha un'importante esperienza, avendo lavorato per molti anni in questo campo di ricerca.

Sì, ho lavorato a lungo nella ricerca clinica di base prima di passare alla Pediatria di Famiglia, conseguendo un dottorato di ricerca in Pediatria a indirizzo immunologico. Mi sono interessato di Immunodeficienze primitive per circa 10 anni, quindi per me la prima delle due guide citate poco sopra ha permesso in qualche modo un "ritorno alle origini", a un ambito di studio che mi ha dato molto, in termini professionali ma anche personali.

La Guida pratica "Adolescenza e transizione. Dal pediatra al medico dell'adulto" si propone invece come supporto nel passaggio dell'adolescente dalla gestione del Pediatra di famiglia al Medico di Medicina Generale. Che cosa significa esattamente in ambito pediatrico "transizione", in cosa consiste?

Sono stato curatore e supervisore di questa Guida insieme al Professor Giuseppe Saggese, esperto internazionale dell'argomento "adolescenza". La fase di passaggio dell'adolescente sano dal sistema di cure pediatriche a quelle dell'adulto, la cosiddetta "transizione", è un tema in realtà poco esplorato, perciò ci siamo posti innanzitutto il problema pratico di "sistematizzare" l'argomento in modo da renderlo meglio fruibile. La Guida infatti mette a disposizione materiali e strumenti che possono aiutare il Pediatra e il Medico di Medicina Generale a governare la transizione nel modo più consapevole e utile all'adolescente, che si trova in una fase critica in cui può arrivare a comportamenti estremi quali il fumo e l'abuso di alcol e droghe, il gioco d'azzardo, il bullismo, i disturbi della condotta alimentare, le alterazioni della condotta sessuale (con il conseguente rischio di contrarre malattie trasmesse per questa via), l'uso/abuso del web e del *sexting*. Nella Guida vengono proposti strumenti quali check-list e "schede-patologia" che aiutano ad approcciarsi a queste problematiche. Lo scopo principale è stato quello di dare uno mezzo di facile consultazione, sia per il Pediatra "generalista" (di Famiglia e Ospedaliero) sia per il Medico di Medicina Generale (di Famiglia). Tengo a sottolineare che questa Guida non è un testo di "adolescentologia", ma è stata fortemente indirizzata alla sistematizzazione e alla

creazione di consigli volti all'attività pratica e quotidiana di queste figure professionali. In particolare, con questo strumento ci siamo proposti di definire cosa devono (saper) fare il Pediatra e il Medico di Medicina Generale, come devono accompagnare questa fase di transizione e come è necessario assistere in questo passaggio l'adolescente con malattia cronica.

Come avviene la transizione per un bambino affetto da malattia cronica?

La transizione viene intesa dalla comunità scientifica, a livello internazionale, come la fase di passaggio dell'adolescente affetto da malattia cronica (cronica complessa e rara) dalle cure del Pediatra a quelle del Medico dell'adulto. Il primo capitolo della Guida (dal titolo "La transizione dell'adolescente con malattia cronica, rara o disabilitante") descrive proprio le problematiche relative al processo di transizione per alcune delle patologie più frequenti, con esempi concreti. Tale passaggio pone importanti problemi assistenziali e, al momento, è frammentario e non pianificato, con il risultato di un possibile peggioramento della patologia di base. Una corretta procedura di transizione è dimostrata favorire e aumentare la compliance alle terapie, con significative ricadute in termini di salute, qualità della vita e riduzione della spesa sanitaria. Una buona transizione rappresenta quindi anche un atto sanitario preventivo, volto ad assicurare le migliori cure nel soggetto affetto da patologia cronica. Questo però vale anche nel soggetto sano perché, in termini di prevenzione, un problema di salute ha comunque ricadute dirette sulla spesa pubblica.

La Guida sulla transizione rappresenta quindi una sorta di strumento che consente di creare un "ponte" di comunicazione tra specialista Pediatra e Medico generalista in una fase imprescindibile della crescita di un soggetto sano. In che modo, invece, si configura la collaborazione con gli specialisti di altre aree terapeutiche? A suo parere è necessario supportare anche quel canale di comunicazione?

Sì, la Guida rappresenta un ponte; è un esempio di come debba essere gestita la "transizione" non solo fra Pediatra e Medico generalista ma fra il sistema di cure pediatriche e il sistema di cure dell'adulto. Questo, per forza di cose, dev'essere realizzato, si può realizzare, solo costruendo una stretta collaborazione fra i vari specialisti (quelli di area pediatrica e i Medici dell'adulto). Per quel che riguarda, invece, il discorso più generale relativo alla collaborazione fra Pediatra e altri specialisti, c'è da fare una piccola premessa. Il Pediatra è già un medico specialista. Egli è specialista delle problematiche (numerose e variegate) che riguardano tutta l'età evolutiva. Il Pediatra di Famiglia entra in contatto con il problema di salute del bambino e, nella stragrande maggioranza dei casi, risolve quel problema (di qualunque natura sia) all'interno del suo ambulatorio. Detto questo, la Pediatria (come tutta la medicina) ha fatto e fa passi da gigante ogni giorno. Si ha bisogno, sempre più, dei cosiddetti "specialisti di branca" sia per tenersi aggiornati professionalmente sia per affrontare tutte le problematiche cliniche, sub/iper-specialistiche. Questo significa che il rapporto, il continuo scambio fra i professionisti della salute, in questo caso del bambino, sono importantissimi, fondamentali. Lo scambio di opinioni e di idee arricchisce tutti. Sviluppare ancora di più il canale comunicativo fra Pediatri di varie branche è uno degli "hot point" della Medicina moderna.

Tornando alla sua attività principale, viene naturale chiedere il suo parere in merito al dibattito in tema di vaccinazioni obbligatorie. In che modo le famiglie italiane stanno rispondendo al decreto vaccinale che le impone?

Il mio ruolo di Pediatra di famiglia mi permette senza dubbio di osservare le famiglie da una posizione "privilegiata". Per questo posso dire che le famiglie stanno rispondendo molto bene a questo decreto. Nelle prime settimane dalla sua attuazione numerosi genitori mi hanno interpellato per consigli e chiarimenti riguardo all'obbligo vaccinale, per potersi mettere in regola come richiesto. Sono del parere che le vaccinazioni (citando una frase famosa) rappresentino "l'invenzione più grande per la salute delle persone, dopo la potabilizzazione dell'acqua". Credo che questa legge (perfettibile in alcuni aspetti), che ha fatto discutere l'opinione pubblica, debba e possa rappresentare lo strumento per migliorare l'informazione in campo vaccinale. L'importanza di informare in modo chiaro le famiglie, che naturalmente hanno come scopo principale la salute e il benessere dei propri bambini, dev'essere il faro che guida noi Pediatri, anche adesso che c'è una legge sull'obbligo vaccinale. Parlare con le famiglie, spiegare, ritornare sull'argomento e chiarire nuovamente in caso di bisogno è sicuramente il modo migliore per far sì che si ottengano le coperture vaccinali che sono andate perdute negli ultimi anni.



FOCUS

Gli emangiomi infantili: un numero verde per aiutare genitori e specialisti

Redazione On Medicine

Le anomalie vascolari rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie che consiste in alterazioni di varia natura, gravità ed estensione a carico dei vasi ematici e/o linfatici, a livello cutaneo ed extracutaneo.

Si tratta di affezioni che si manifestano in età pediatrica, talvolta alla nascita, isolate o sindromiche e in alcuni casi invalidanti, con implicazioni funzionali e psicologiche talvolta anche gravi.

L'epidemiologia delle anomalie vascolari non è completamente nota e varia in funzione del tipo di patologia. La classificazione, a causa della complessità ed eterogeneità di questo vasto gruppo, è stata nel tempo oggetto di diverse modifiche e rimane a tutt'oggi fonte di notevoli difficoltà e controversie.

La classificazione dell'*International Society for the Study of Vascular Anomalies* (ISSVA), rivista ed aggiornata in occasione del Convegno internazionale di Melbourne (Aprile 2014), conferma la suddivisione delle anomalie vascolari in due grandi gruppi: i tumori vascolari e le malformazioni vascolari, secondo quanto proposto in origine da Mulliken (**Tabella 1**).

TUMORI VASCOLARI	MALFORMAZIONI VASCOLARI			
	Comuni	Combinare	Vasi maggiori	Associate ad altre anomalie
Benigni	Capillari	MCVL	Arteriose	SKT
	Linfatiche	MLV	Venose	SSW
Ad aggressività locale	Venose	MVL	Linfatiche	SPW
	MAV	MCAV		S. Maffucci
Maligni	Fistole AV	MCLAV		S. Proteus
				S. CLOVES

MCVL: malformazione capillaro-veno-linfatica; MLV: malformazione linfatico-venosa; MVL: malformazione veno-linfatica; MCAV: malformazione capillaro-artero-venosa; MCLAV: malformazione capillaro-linfatico-artero-venosa; SKT: Sindrome di Klippel-Trenaunay; SSW: Sindrome di Sturge-Weber; SPW: Sindrome di Parkes-Weber; CLOVES: acronimo per: Congenital, Lipomatous, Overgrowth, Vascular Malformations, Epidermal Nevi, Spinal/Skeletal Anomalies e/o Scoliosis.

Tabella 1. Classificazione ISSVA. Da Dalmonte P, 2015.

I **tumori** vascolari sono lesioni di tipo proliferativo e comprendono le forme benigne (di cui in assoluto la più frequente è rappresentata dall'Emangioma Infantile), quelle ad aggressività locale (forma più frequente: emangioma endoteliale con consumo piastrinico) e quelle maligne (angiosarcomi).

Le **malformazioni** vascolari sono invece suddivise sulla base del pattern istologico in forme semplici (arteriose, venose, capillari, linfatiche) oppure combinate. L'uso di una comune nomenclatura e il riferimento a una classificazione riconosciuta a livello internazionale garantiscono la correttezza del percorso diagnostico e delle successive terapie.

Gli **Emangiomi Infantili** sono i più comuni tumori infantili dei tessuti molli e colpiscono dal 3% al 10% della popolazione. Leziopatogenesi è tuttora ignota, anche se esistono ipotesi patogenetiche (stimolo ipossico, progenitore placentare). I fattori di rischio ad oggi ritenuti più probabili sono: il sesso femminile, la razza caucasica, la prematurità, l'età avanzata della madre, la placenta previa e la pre-eclampsia.

Le lesioni solitamente non sono visibili alla nascita, ma compaiono durante le prime 4-6 settimane di vita. Tutti gli Emangiomi Infantili mostrano una tipica evoluzione caratterizzata da una rapida crescita (proliferazione) iniziale seguita da un periodo di stabilizzazione e poi da una lenta regressione spontanea. La fase di crescita può durare fino ai 6 mesi di età ed è seguita da una fase di regressione che può durare 3 o 7 anni.

Sul piano anatomo-clinico si distinguono:

- Emangiomi Infantili superficiali, caratterizzati da crescita esoftica rispetto al piano cutaneo;
- Emangiomi Infantili profondi, caratterizzati da uno sviluppo prevalente nello spessore dei tegumenti;
- Emangiomi Infantili misti, caratterizzati da una componente superficiale e una profonda.

Gli Emangiomi Infantili possono anche essere classificati secondo la loro localizzazione (**Figura 1**): si distinguono pertanto Emangiomi Infantili di tipo **focale** (A), **multifocale** (B), **indeterminato** (C), **eruttivo** (D) e **segmentale** (E).



Figura 1. Classificazione degli Emangiomi Infantili secondo localizzazione. Immagini tratte da: Neri I, 2016.

L'obiettivo del riconoscimento e del trattamento tempestivo è quello di minimizzare o eliminare le sequele nel lungo termine come, ad esempio, deformità permanente e ulcerazione.

Gli emangiomi precoci devono essere riconosciuti più tempestivamente e i bambini ad alto rischio di sviluppare tale disturbo dovrebbero essere monitorati costantemente (settimanalmente o ogni due settimane), iniziare il trattamento specifico ed essere indirizzati a uno specialista il più precocemente possibile, idealmente dalle 4 settimane di età.

In caso di dubbi o complicanze, è conveniente fare riferimento a un Centro per la cura delle anomalie vascolari: in Italia ne sono presenti diversi.

Da questo mese, per un anno, allo scopo di aumentare l'*awareness* di genitori e pediatri riguardo a questo argomento è **disponibile un numero verde** a cui è possibile rivolgersi per ottenere maggiori informazioni sul disturbo e consentire al più elevato numero di pazienti possibile di essere indirizzati ai Centri di riferimento.



Il servizio è disponibile dal lunedì al venerdì negli orari: 9,30-12,30/14,30-17,30, festività e mese di agosto esclusi.

L'iniziativa è stata resa possibile grazie al contributo incondizionato di **Pierre Fabre Dermatologie**.

A ulteriore supporto del progetto è stato creato un sito: www.emangioma.net, che contiene materiale di consultazione, supporto e informazione sugli Emangiomi Infantili, a disposizione di genitori e medici.

Bibliografia essenziale

- Neri I, Diociaiuti A, El Hachem M. Testo- Atlante. Cute e anomalie vascolari. Giugno 2016. Edra Edizioni
- Dalmonte P et al. Prospettive in Pediatria. Apr-Giu 2015;45(178):95-101;
- Chen TS et al. Infantile Hemangiomas: An Update on Pathogenesis and Therapy. Pediatrics. 2013 Jan;131(1):99-108
- Tollefson MM et al. Early growth of infantile hemangiomas: what parents' photographs tell us. Pediatrics. 2012 Aug;130(2):e314-20
- Léauté-Labrèze C et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. N Engl J Med. 2015 Feb 19;372(8):735-46
- Drolet BA et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. Pediatrics. 2013 Jan;131(1):128-40 5



APPROFONDIMENTI

Conservanti nei colliri: un rischio evitabile

Redazione On Medicine

I conservanti presenti nella maggior parte dei colliri hanno la funzione di prevenire la contaminazione batterica e fungina; il loro utilizzo nei prodotti per impiego topico oftalmico si è rapidamente diffuso a partire dalla metà degli anni '40.

I derivati mercuriali, inizialmente utilizzati, sono stati progressivamente sostituiti dai sali di ammonio quaternario; tra questi, un ruolo di primo piano spetta indubbiamente al benzalconio cloruro (BAK), presente in gran parte delle formulazioni oftalmiche antiallergiche a concentrazioni comprese tra 0,04 e 0,02%.

L'uso ripetuto di queste sostanze non ha però avuto solo effetti positivi: nel corso degli anni è emerso con chiarezza sempre maggiore che i conservanti svolgono un ruolo chiave nella maggior parte degli effetti indesiderati indotti dai farmaci oftalmici.

Un problema sottostimato

La tossicità dei conservanti è stata a lungo sottovalutata, e ancora oggi non tutti gli oftalmologi la prendono nella dovuta considerazione, probabilmente perché le eventuali reazioni oculari immediate sono solitamente modeste e vengono considerate trascurabili in confronto all'efficacia del trattamento; le più temibili reazioni avverse (Tab. 1) compaiono dopo somministrazioni dei colliri ripetute e per periodi prolungati, come nel caso del trattamento dell'ipertensione oculare, dell'occhio secco o della congiuntivite allergica. Particolarmente a rischio risultano i soggetti che hanno già una malattia della superficie oculare e quelli trattati con più farmaci, come i portatori di glaucoma.

Tabella 1. Conseguenze delle reazioni oculari gravi causate da conservanti

Degenerazione tossica endoteliale
Fibrosi subcongiuntivale cronica
Cataratta
Edema maculare cistoide
Fallimento della chirurgia filtrante del glaucoma

È stato dimostrato che i conservanti possono esercitare la loro tossicità anche a basse concentrazioni e a livello subclinico; a essere colpite non sono soltanto le strutture superficiali (congiuntiva, cornea, film lacrimale) ma anche quelle profonde (trabecolato, cristallino, retina) (Fig. 1).

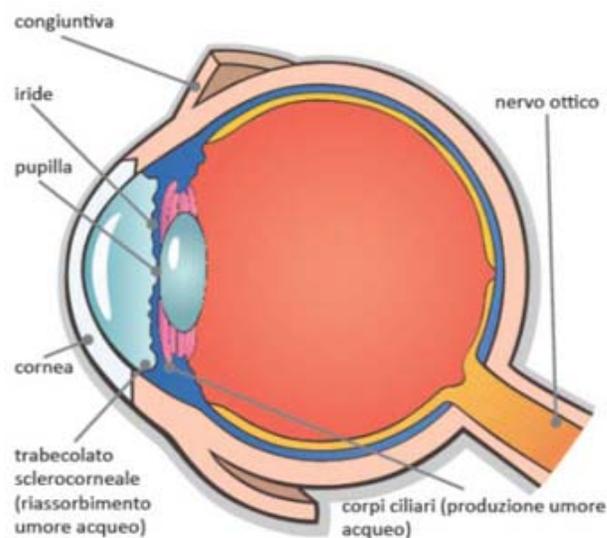


Figura 1. Strutture anatomiche fondamentali dell'occhio.

Tossicità del benzalconio cloruro

Il BAK esercita un significativo effetto tossico e infiammatorio attraverso tre meccanismi:

- danni diretti all'epitelio corneale e congiuntivale
- induzione di reazioni immunoallergiche
- effetto detergente, comune a tutti gli ammoni quaternari, che causa perdita di stabilità del film lacrimale.

Soprattutto a causa quest'ultimo effetto, l'istillazione oculare quotidiana di BAK, ripetuta per mesi o anni, induce la dissoluzione dello strato lipidico del film lacrimale, determinando, o aggravando, un quadro di secchezza oculare.

La somministrazione prolungata di BAK risulta dannosa anche per le strutture della cornea, della congiuntiva e dei tessuti annessi, come le palpebre. Il grado di tossicità è strettamente dipendente dalla concentrazione di questo conservante (Tab. 2) e direttamente proporzionale alla durata dell'esposizione.

Tabella 2. Tossicità congiuntivale e corneale di BAK

CONCENTRAZIONE BAK	EFFETTI OCULARI
0,005%	Tossicità diretta sulle cellule superficiali con erosione epiteliale
0,01%	Importanti alterazioni epiteliali, stimolazione dell'infiltrazione corneale di cellule infiammatorie
0,02%	Ritardo nella cicatrizzazione delle lesioni corneali
0,1%	Distruzione dell'endotelio ed edema corneale irreversibile

Le malattie che coinvolgono la superficie oculare si associano spesso a intolleranza ai conservanti. È quindi importante evitare conservanti tipo BAK, anche a basse concentrazioni, in soggetti con:

- sindrome dell'occhio secco
- allergia oculare
- disfunzione delle ghiandole di Meibomio (ghiandole sebacee situate all'interno delle palpebre)
- chirurgia oculare (cataratta, refrattiva, chirurgia del glaucoma).

Non va sottovalutato, inoltre, che le reazioni avverse correlate alla presenza di conservanti possono compromettere l'efficacia del trattamento oculare in termini di aderenza al trattamento.

Gli oftalmologi dovrebbero quindi valutare i rischi e i benefici dei farmaci oftalmici prima di iniziare la terapia, individuare i dosaggi minimi necessari per conseguire un beneficio terapeutico e monitorare i pazienti per le malattie della superficie oculare.

I colliri senza conservanti

Numerosi studi clinici hanno confermato che l'eliminazione del BAK rappresenta un beneficio sostanziale per la superficie oculare dei pazienti dal momento che consente di migliorare la tollerabilità e, di conseguenza, l'aderenza al trattamento, con un esito clinico più favorevole e una riduzione dei costi correlata alla ridotta frequenza delle visite.

Partendo da questi presupposti, l'industria farmaceutica ha sviluppato formulazioni prive di conservanti da impiegare fin dalle fasi iniziali della terapia. È iniziata quindi la produzione dei colliri monodose che, utilizzati per una singola applicazione, non richiedono l'uso dei conservanti; queste formulazioni, tuttavia, sono gravate da costi eccessivi, e la scarsa maneggevolezza dei dispenser è penalizzante soprattutto per gli anziani e per le persone con disabilità.

La ricerca si è quindi orientata verso sistemi in grado di garantire la sicurezza delle soluzioni oftalmiche multidose senza l'aggiunta di conservanti. In questo contesto è stato sviluppato il dispositivo a conservazione meccanica ABAK®, un sistema di filtrazione (Fig. 2) che permette il mantenimento della sterilità di un farmaco oftalmico multidose fino a 3 mesi dopo la prima apertura, con risultati di alta tollerabilità ed economicità del prodotto.

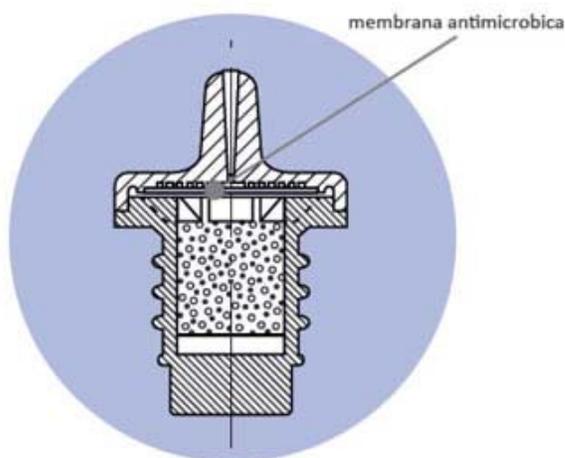
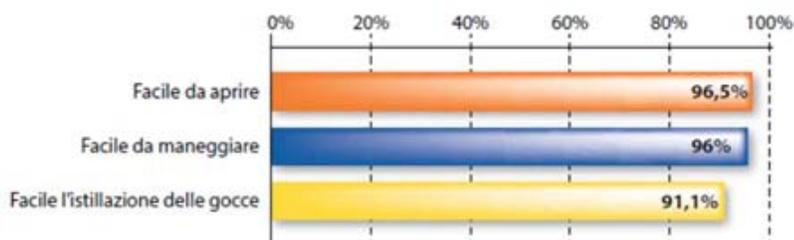


Figura 2. Nel sistema ABAK® una membrana anti-microbica con porosità di 0,2 micron protegge il collirio dalla contaminazione dei microrganismi.

Questo sistema si è dimostrato efficace nei confronti di concentrazioni batteriche anche elevate. Un'indagine che ha valutato la facilità di impiego e l'accettabilità globale del sistema ABAK® rispetto ad altri metodi di somministrazione (multidose con conservanti o monodose) ha evidenziato una buona maneggevolezza e un grado elevato di accettabilità di questo dispositivo (Fig. 3).



Elaborazione dati testuali Gabisson P et al. 2011

Figura 3. Facilità di impiego del sistema ABAK®.

Colliri e conservanti: quale impatto per il paziente allergico?

L'incidenza delle diverse forme di allergie a carico dell'occhio (Tab. 4) è in continua crescita nei Paesi industrializzati, sia come forme isolate, sia come corollario di altre manifestazioni allergiche quali asma o rinite.

Tabella 4. Principali forme di congiuntivite allergica

Congiuntivite allergica stagionale
Congiuntivite allergica perenne
Cheratocongiuntivite vernal (primaverile)
Cheratocongiuntivite atopica
Congiuntivite gigantomollare

L'approccio terapeutico alla congiuntivite allergica deve essere tempestivo per evitare che il problema diventi irreversibile; questa condizione ha infatti la tendenza a diventare cronica a causa dello stimolo allergico ripetuto o del progressivo squilibrio del film lacrimale e della superficie oculare.

Principale scopo del trattamento è calmare l'infiammazione e prevenire le eventuali complicazioni. Il trattamento delle diverse forme prevede l'impiego prolungato di farmaci topici a base di antistaminici e molecole con proprietà stabilizzanti dei mastociti.

Uno studio prospettico di coorte (Beden et al. 2004) ha analizzato la comparsa di eventi avversi in 3090 pazienti che usavano colliri con o senza conservanti per la congiuntivite allergica. Nei pazienti che usavano colliri con conservanti le reazioni avverse sono state più frequenti e l'aderenza al trattamento è stata inferiore (Tab. 5).

Tabella 5. Reazioni avverse e aderenza al trattamento correlate all'uso di farmaci per la congiuntivite allergica con e senza conservanti

	CON CONSERVANTI (N=121)	SENZA CONSERVANTI (N=2712)
Pazienti che hanno riportato almeno una reazione avversa	89%	24%*
Instillazioni al giorno	2.9	3.5*
Percentuale di pazienti che hanno preso il farmaco tutti i giorni	74.8%	82%
Numero di instillazioni perse	4.2	3.6**

Adattata da Baden et al. 2004

** $p<0.001$; ** $p=0.01$*

Le soluzioni oftalmiche senza conservanti dovrebbero pertanto rappresentare la prima scelta nel trattamento della congiuntivite allergica per ridurre gli effetti avversi a carico della superficie oculare; in questo ambito, il sistema ABAK® rappresenta una efficace alternativa alle confezioni monodose senza conservanti per la sua facilità d'uso, a vantaggio dell'accettabilità da parte del paziente e, di conseguenza, dell'outcome della terapia.

Bibliografia

1. Baudouin C et al. Preservatives in eye drops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res* 2010;29:312-34.
2. Beden et al. [A comparative study of the ocular tolerance after administration of antiallergic eye drops with or without a preservative] *Therapie* 2004;59:259-64.
3. Gabisson P et al. Handiness and acceptability of the new Abak bottle in chronically treated patients. A cross-sectional, retrospective and multicentre study. *Ann Pharm Fr* 2011; 69:22-9.
4. Vaede D, et al. [Preservatives in eye drops: toward awareness of their toxicity]. *J Fr Ophtalmol* 2010;33(7):505-24.

On Medicine

Anno XII, Numero 1 - marzo 2018



IL PARERE DELLO SPECIALISTA

Allergie alimentari: il BAT test è utile per definire l'alimento nocivo e la gravità delle reazioni all'allergene

Finelli C

Premessa

Al giorno d'oggi il termine "intolleranza alimentare" è sempre più spesso usato impropriamente, letteralmente abusato. Molti individui sono convinti che i propri disturbi siano legati al consumo di specifici alimenti, considerati dannosi spesso per sentito dire o ritenuti causa di difficoltà nel perdere peso. Per cercare conferma a tali convinzioni – ma anche per altre ragioni - essi spesso ricorrono a test "alternativi", che promettono d'identificare, con metodiche diverse da quelle basate su evidenze scientifiche, gli alimenti responsabili di allergie o, appunto, di "intolleranze" alimentari. Questi test sembrano innocui perché nell'immediato non producono particolari danni ma, nel lungo periodo, possono risultare pericolosi. Questo avviene specialmente quando, sulla base di un'errata diagnosi, essi proibiscono l'assunzione di alimenti importanti per la nutrizione umana e di conseguenza espongono al rischio di malnutrizione. Recentemente le più importanti Società di Allergologia, insieme alla Federazione Nazionale dei Medici, si sono opposte all'utilizzo di test che seguono metodiche diverse da quelle basate su evidenze scientifiche per la diagnosi di allergie e intolleranze alimentari. Questo soprattutto perché, contrariamente a quello che richiede la medicina moderna - che utilizza percorsi diagnostici e terapeutici *evidence-based* - tali test "alternativi" non hanno basi scientifiche dimostrate.

Le reazioni avverse agli alimenti

Ogni reazione fastidiosa e nociva che insorge in seguito all'ingestione d'alimenti può essere inquadrata nel vasto capitolo delle reazioni avverse agli alimenti. Queste reazioni si suddividono in reazioni TOSSICHE e NON TOSSICHE. Le

prime sono quelle che si manifestano a causa dell'ingestione di sostanze tossiche che contaminano gli alimenti (metalli, additivi, insetticidi, tossine batteriche, micotossine, ecc.) e si distinguono per essere dose-dipendenti. Le reazioni non tossiche sono invece legate a una ipersensibilità agli alimenti. Esse sono reazioni di solito imprevedibili e colpiscono i soggetti predisposti. Si suddividono a loro volta in: reazioni di tipo allergico e intolleranze alimentari vere e proprie.

La reazione allergica agli alimenti è una risposta del sistema immunitario nei confronti di un alimento o di un suo componente. Essa è conseguente all'ingestione di allergeni contenuti negli alimenti. Nel suo determinismo sono coinvolti meccanismi di tipo immunologico, che causano reazioni legate alla presenza di immunoglobuline IgE. Esistono anche reazioni diversamente mediate, per esempio da anticorpi IgG.

I sintomi di un'allergia alimentare compaiono dopo breve tempo dall'ingestione di un particolare cibo e, dopo un periodo di sensibilizzazione, possono manifestarsi anche per minime quantità dell'alimento assunto. In teoria le allergie alimentari possono manifestarsi con qualsiasi tipologia di alimento, tuttavia i più comuni sono: latte vaccino, uova, arachidi, crostacei, frutta secca e soia.

L'allergia alimentare compare soprattutto nei primissimi anni di vita, è presente prevalentemente nei bambini con età inferiore ai tre anni e con l'avanzare del tempo tende a diminuire. Nei bambini il sesso più coinvolto è quello maschile, mentre tra gli adulti risulta essere quello femminile. Non esistono differenze concernenti la razza.

Nei bambini gli alimenti che causano maggiormente l'allergia alimentare sono: il latte vaccino (2,5%), l'uovo (1,3%), le arachidi (0,8%), la soia (0,4%), il pesce (0,1%) e i crostacei (0,1%).

Gli allergeni alimentari che compaiono come cause caratteristiche negli adulti sono invece i crostacei (2%), le arachidi (0,6%), le noccioline (0,5%) e il pesce (0,4%).

Manifestazioni a patogenesi non immunologica possono verificarsi a seguito dell'assunzione d'alimenti contenenti acido benzoico o acido acetilsalicilico (mirtili, banane, mele, albicocche, prugne, piselli, patate, ecc.) oppure in cibi caratterizzati da un ricco contenuto di istamina (vino, birra, formaggi fermentati, pomodori, lieviti, insaccati, spinaci, crostacei e pesci).

I sintomi sono, in genere, dose-dipendenti, ma le manifestazioni non sono costanti a ogni somministrazione in quanto dipendono da numerosi cofattori.

Il BAT test

Un nuovo test, eseguito sul sangue e utile a definire con maggiore accuratezza diagnostica l'allergia a un determinato cibo e la gravità di un'eventuale reazione all'allergene, potrebbe presto sostituire o affiancarsi a quelli attualmente utilizzati, di provocazione orale. Il test, la cui efficacia è stata dimostrata in uno studio dal *Jaffe Food Allergy Institute* del *Mount Sinai Hospital*, negli Stati Uniti, e pubblicato su *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, a oggi è approvato solo nella ricerca clinica.

Questo test è chiamato appunto "BAT test" dalle iniziali del nome *Basophil Activation Test* e dalle cellule del sistema immunitario – i basofili appunto – che sono coinvolte. Presenti nel sangue, queste particolari cellule sembrerebbero in grado di identificare l'allergene alimentare nocivo per l'organismo, ma soprattutto potrebbero aiutare prevedere la gravità di un'eventuale reazione allergica a uno specifico cibo. Questa potenzialità invece non sembra caratteristica dei test alimentari attualmente in uso, ovvero il *prick-test* cutaneo o il dosaggio delle IgE nel sangue, cioè delle immunoglobuline prodotte dal sistema immunitario. Il rischio aggiuntivo è che questi test di stimolazione possono inoltre essi stessi scatenare un reazione allergica, anche grave. Tali test consistono infatti nella somministrazione separata, sotto supervisione medica, di allergeni specifici la cui (in)tolleranza da parte dell'organismo non può essere controllata a priori.

Al momento il BAT test è in fase di validazione: esso è stato a oggi già sperimentato su un piccolo numero di pazienti (67) di età compresa fra i 12 e i 45 anni, tutti sottoposti dapprima al test sui basofili e poi a quelli di provocazione orale con placebo, arachidi, noci, pesce, crostacei o sesamo. Lo scopo era unico: capire, attraverso una duplice valutazione (in doppio cieco e randomizzata) se il BAT test potesse correlarsi ai risultati ottenuti dai test tradizionali.

I dati forniti dal BAT sembrerebbero sovrapponibili al punteggio di gravità dei test di provocazione orale, ma con qualche vantaggio in più: maggiore rapidità dell'esito finale, maggiore semplicità di esecuzione e procedurale e maggiore sicurezza. Il BAT test fornisce informazioni cruciali sulla potenziale gravità di una reazione allergica scatenata da un alimento, consentendo di discriminare tra soggetti allergici e non senza tuttavia il pericolo di esporre gli individui a possibili reazioni da allergeni inoculati. Questi esiti ridurrebbero la necessità di ricorrere ai test di provocazione orale, almeno per quanto riguarda gli alimenti testati (arachidi, noci, pesce, crostacei e sesamo) e forse anche per altri cibi. Ma per risposte certe bisognerà ancora attendere, poiché il BAT test è approvato al momento solo in contesti di ricerca e

non nella pratica clinica.

A cura di

Carmine Finelli

Dipartimento di Medicina Interna e di Urgenza, Ospedale S. Maria della Pietà-ASL Napoli 3 Sud, Nola, Napoli.

Bibliografia essenziale

1. Peters RL, Gurrin LC, Dharmage SC et al. The natural history of IgE-mediated food allergy: can skin prick tests and serum-specific IgE predict the resolution of food allergy? *Int J Environ Res Public Health*. 2013 Oct 15;10(10):5039-61.
2. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS et al.; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014 Jan;69(1):76-86.
3. Oettgen HC, Burton OT. IgE receptor signaling in food allergy pathogenesis. *Curr Opin Immunol*. 2015 Aug 18;36:109-14.
4. Berin MC. Pathogenesis of IgE-mediated food allergy. *Clin Exp Allergy*. 2015 Oct;45(10):1483-96.
5. Song Y, Wang J, Leung N et al. Correlations between basophil activation, allergen-specific IgE with outcome and severity of oral food challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015 Apr;114(4):319-26.
6. Dispenza MC, Pongracic JA, Singh AM et al. Short-term ibrutinib therapy suppresses skin test responses and eliminates IgE-mediated basophil activation in adults with peanut or tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2018 Jan 31. pii:S0091-6749(18)30082-4.
7. Chirumbolo S, Bjørklund G, Vella A. Basophil activation test in a case report of cow's milk allergy may reveal a non-IgE mediated mechanism. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018 Jan 25. doi: 10.1111/pai.12868.
8. Chapuis A, Thevenot J, Coutant F, Messaoudi K, Michaud E, Pereira B, Rochette E, Gourdon-Dubois N, Merlin E, Fauquert JL, Evrard B, Rouzaire P. Ara h 2 basophil activation test does not predict clinical reactivity to peanut. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Feb 2. pii: S2213-2198(18)30048-5.
9. Kim SH, Kim SH, Chung SJ, Kim JH, Lee SY, Kim BK, Lim KW, Chang YS. Changes in basophil activation during immunotherapy with house dust mite and mugwort in patients with allergic rhinitis. *Asia Pac Allergy*. 2018 Jan 24;8(1):e6. doi:10.5415/apallergy.2018.8.e6. eCollection 2018 Jan.
10. Dewachter P, Chollet-Martin S, Mouton-Faivre C, de Chaisemartin L, Nicaise-Roland P. Comparison of Basophil Activation Test and Skin Testing Performances in NMBA Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Feb 22. pii:S2213-2198(18)30029-1.

Eventi di più comune riscontro in corso di collaborazione con Sintesi InfoMedica *

MUTAZIONI CREATIVE



IPERVISIONE STRATEGICA



EUFORIA DA SUCCESSO



* Data on file Sintesi Infomedica 2000-2018
ATTENZIONE. Gli effetti sono dose-dipendente e non transitori

INTOLLERABILMENTE EFFICACI

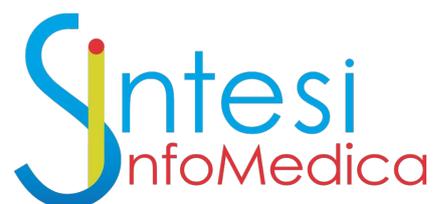
Siamo un'agenzia di comunicazione specializzata nell'area Healthcare; sviluppiamo strategie di informazione e formazione scientifica e le supportiamo attraverso un'ampia gamma di prodotti e servizi.

Siamo un team di professionisti con storie ed esperienze diverse, che condividono le proprie competenze per creare progetti innovativi di elevata qualità scientifica.

Siamo dei buoni ascoltatori e dei partner flessibili; rispondiamo in modo rapido alle richieste dei nostri clienti grazie a una struttura agile ed esperta.

Siamo una realtà nata e cresciuta in Italia, ma ci avvaliamo di specialisti internazionali per far parlare i nostri progetti in tutte le lingue.

Siamo così. Prendeteci, sul serio.



Soluzioni integrate per la comunicazione medico-scientifica

Via Brembo, 27 - 20139 Milano (Italia)
Tel. +39 02 56665.1

www.sintesi-infomedica.it - info@sintesiinfomedica.it

