

- from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology*, 2007, **114**(4), 743-750.
- Boyer D.S., Antoszyk A.N., Awh C.C. *et al.*, MARINA Study Group. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2007, **114**(2), 246-252.
- Brown D.M., Kaiser P.K., Michels M. *et al.*, ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med.*, 2006, **355**(14), 1432-1444.
- D'Amico D.J. for the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration, two years safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology*, 2006, **113**(6), 992-1002.
- Ferrara N., Gerber H.P., LeCouter J., The biology of VEGF and its receptors. *Nat. Med.*, 2003, **9**(6), 669-676.
- Gelissen F., Voelker M., Schwabe R. *et al.*, Full macular translocation versus photodynamic therapy with verteporfin in the treatment of neovascular age-related macular degeneration, 1-year results of a prospective, controlled, randomised pilot trial (FMT-PDT). *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 2007, in corso di stampa.
- Glacet-Bernard A., Benyelles N., Dumas S. *et al.*, Photodynamic therapy vs limited macular translocation in the management of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia, a two-year study. *Am. J. Ophthalmol.*, 2007, **143**(1), 68-76.
- Gragoudas E.S., Adamis A.P., Cunningham E.T. Jr. *et al.*, Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. *N. Engl. J. Med.*, 2004, **351**(27), 2805-2816.
- Heier J.S., Boyer D.S., Ciulla T.A. *et al.*, FOCUS Study Group. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration, year 1 results of the FOCUS Study. *Arch. Ophthalmol.*, 2006, **124**(11), 1532-1542.
- Ishida S., Usui T., Yamashiro K. *et al.*, VEGF164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J. Exp. Med.*, 2003, **198**(3), 483-489.
- Kern T.S., Engerman R.L., Pharmacological inhibition of diabetic retinopathy, aminoguanidine and aspirin. *Diabetes*, 2001, **50**(7), 1636-1642.
- Ko T.H., Fujimoto J.G., Duker J.S. *et al.*, Comparison of ultrahigh- and standard-resolution optical coherence tomography for imaging macular hole pathology and repair. *Ophthalmology*, 2004, **111**(11), 2033-2043.
- Lotery A.J., Baas D., Ridley C. *et al.*, Reduced secretion of fibulin 5 in age-related macular degeneration and cutis laxa. *Hum. Mutat.*, 2006, **27**(6), 568-574.
- Martcorena J., Gomez-Ulla F., Fernandez M. *et al.*, Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of myopic subfoveal choroidal neovascularization. *Am. J. Ophthalmol.*, 2006, **142**(2), 335-337.
- Moshfeghi A.A., Puliapito C.A., Pegaptanib sodium for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2005, **15**(5), 671-682.
- Pece A., Vadala M., Isola V., Matranga D., Photodynamic therapy with verteporfin for juxtafoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia, a long-term follow-up study. *Am. J. Ophthalmol.*, 2007, **143**(3), 449-454.
- Photodynamic Therapy Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration, two-year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization - verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am. J. Ophthalmol.*, 2001, **131**(5), 541-560.
- Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S. *et al.*, MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med.*, 2006, **355**(14), 1419-1431.
- Schroder S., Palinski W., Schmid-Schönbein G.W., Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion, and neovascularization in diabetic retinopathy. *Am. J. Pathol.*, 1991, **139**, 81-100.
- Steinbrook R., The price of sight. Ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration. *N. Engl. J. Med.*, 2006, **355**(14), 1409-1412.
- Subramanian M.L., Truong S.N., Rogers A.H. *et al.*, Vitrectomy for stage 1 macular holes identified by optical coherence tomography. *Ophthalmic. Surg. Lasers Imaging*, 2006, **37**(1), 42-46.
- Sutter F.K., Simpson J.M., Gillies M.C., Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment, three-month efficacy and safety results of a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Ophthalmology*, 2004, **111**(11), 2044-2049.
- Tolentino M.J., Miller J.W., Gragoudas E.S. *et al.*, Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology*, 1996, **103**, 1820-1828.

ANDREA MARIA COPPÈ E MARIO STIRPE

RETINOIDI: v. RETINOIDI (vol. XIII, coll. 1086-1096); RETINOIDI* (coll. *6407-6408); ACNE*** (coll. ***33-35).

RETROVIRUS [v. vol. XIII, coll. 1113-1119; Agg. I, coll. *6404-6420; Agg. II, coll. **5085-5089].

MECCANISMO DI INFEZIONE DEI VIRUS DELL'IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA (HIV-1, HIV-2, SIV)

Il meccanismo attraverso il quale i virus dell'immunodeficienza acquisita dell'uomo (HIV-1 e HIV-2) e della scimmia (SIV) entrano nella cellula ospite prevede una serie di eventi che coinvolgono interazioni di proteine cellulari e virali, le quali portano, infine, alla fusione della membrana virale con quella cellulare.

Similmente ad altri patogeni intracellulari, questi virus utilizzano elementi molto conservati della cellula ospite per poter entrare nella cellula. L'HIV e il SIV utilizzano il recettore CD4, presente soprattutto su una specifica sottopopolazione dei linfociti T (*T helper*) del sangue periferico, su monociti, macrofagi, granulociti e cellule dendritiche, per aderire alla cellula tramite la glicoproteina del rivestimento esterno virale (*envelope*) gp120 (per l'HIV-1) e gp110 (per l'HIV-2 ed il SIV) (McDougal *et al.*, 1986; McClure *et al.*, 1987; Landau *et al.*, 1988; Sattentau *et al.*, 1988; Sattentau e Weiss, 1988). Strettamente associata alla gp120 si trova la gp41, che costituisce l'altra proteina virale presente nell'*envelope* e che permette l'entrata del virus, mediando la fusione della membrana virale con quella cellulare. Le glicoproteine gp120 e gp41 dell'*envelope* sono organizzate in trimeri sulla superficie virale, dove ciascun monomero è formato dalla stretta associazione di una molecola di gp120 con una di gp41 (Zhu *et al.*, 2006).

Il meccanismo di entrata inizia con il legame della gp120 del virus con il recettore CD4 della cellula. Tuttavia, il legame del CD4 con la gp120, da solo, non è sufficiente a permettere l'entrata del virus nella cellula. Due principali evidenze sperimentali suggeriscono la necessità da parte della gp120 di legarsi ad un fattore cellulare accessorio, oltre al CD4, per permettere alla gp41 di fondere le due membrane e di iniziare il processo di entrata dell'HIV nella cellula. La prima evidenza è legata al fatto che cellule non umane, indotte ad esprimere il recettore CD4, non sono infettate dall'HIV anche se il legame tra il virione e il recettore CD4 avviene ed è ad alta affinità (Maddon *et al.*, 1986). La seconda nasce, invece, dall'osservazione che gli isolati di HIV mostrano un differente tropismo. Infatti, diverse varianti di HIV o di SIV presentano capacità diverse nell'infettare cellule CD4+ umane *in vitro* (rivisto in Miedema *et al.*, 1994), distinguendosi in due principali gruppi: un primo gruppo comprendente le varianti che mostrano uno spiccato tropismo per le cellule monocito-macrofagiche e per i linfociti T-CD4+ (virus monocitotropici o M-tropici) e un secondo gruppo che include le varianti che infettano linee cellulari

derivate da linfociti T-CD4+ e i linfociti T primari (virus linfocitotropici o T-tropici).

La scoperta di queste varianti con un distinto tropismo per le cellule umane ha rafforzato, quindi, la convinzione che altri recettori specifici per ogni tipo di cellula fossero necessari per l'infezione, in aggiunta al legame con il CD4. Successivamente, un recettore, chiamato *fusina* per la sua partecipazione nel processo di fusione, è stato identificato quale corecettore per l'infezione da HIV-1 negli isolati T-tropici (Feng *et al.*, 1996). La *fusina* presenta omologia di sequenza con i recettori delle chemochine, molecole che hanno una funzione chemiotattica per i linfociti ed i monociti (Baggiolini *et al.*, 1997).

Un altro studio aveva, in precedenza, dimostrato che le cellule T-CD8+ rilasciavano fattori solubili, identificati come le CC-chemochine RANTES (*Regulated on Activation Normal T cell Expressed and Secreted*), MIP-1 α (*Macrophage Inflammatory Protein 1 α*) e MIP-1 β (*Macrophage Inflammatory Protein 1 β*), in grado di inibire la replicazione di alcuni isolati di HIV-1 (Cocchi *et al.*, 1995). Il recettore avente una specificità per queste molecole fu immediatamente identificato e denominato CCR5 e si capì che questo era il corecettore per gli isolati M-tropici (Deng *et al.*, 1996; Alkhatib *et al.*, 1996). La *fusina* venne identificata come il ligando naturale dell'SDF-1 o *Stromal-Derived Factor-1* (Bleul *et al.*, 1996; Oberlin *et al.*, 1996) appartenente alla famiglia delle CX-chemochine e venne rinominata CXCR4 (Feng *et al.*, 1996).

Alla luce di queste scoperte, il meccanismo di entrata dell'HIV nella cellula può essere diviso in tre stadi fondamentali: il legame gp120-CD4, il legame gp120-corecettore e la fusione della membrana virale con quella cellulare (fig.1). Il processo di entrata inizia con il legame della proteina virale gp120 con il recettore cellulare CD4, anche se è stato osservato un legame tra virus e cellula indipendentemente dalla presenza del CD4 (Geijtenbeek *et al.*, 2000). Il legame gp120-CD4 causa un cambiamento conformazionale nella gp120, che diventa in grado di esporre il sito di legame al corecettore e permette il legame del corecettore alla gp120 (Trkola *et al.*, 1996; Wu *et al.*, 1996). In conseguenza del

legame della gp120 ai due recettori cellulari, la gp41 espone il dominio di fusione situato nella propria porzione aminoterminale. L'inserimento del dominio di fusione della gp41 nella membrana cellulare causa, a questo punto, la fusione delle membrane virale e cellulare, permettendo l'entrata del core virale e l'inizio del ciclo replicativo dell'HIV (Chan *et al.*, 1998).

L'identificazione dei recettori delle chemochine CXCR4 e CCR5 come principali corecettori dell'HIV-1 ha portato all'elaborazione di un modello molto semplice per poter spiegare il tropismo dei differenti ceppi di HIV-1, basato su due concetti principali: la capacità dell'*envelope* virale di poter utilizzare il CXCR4 o il CCR5 e la presenza di questi recettori sulle diverse cellule CD4+.

I ceppi T-tropici utilizzano di preferenza il CXCR4 normalmente espresso in molti tipi cellulari tra i quali le cellule T CD4+, e sono detti "X4-tropici" a differenza dei ceppi M-tropici che invece utilizzano il CCR5, espresso principalmente dai macrofagi, e che vengono definiti come "R5-tropici".

I ceppi *dual* tropici di HIV possono usare indiscriminatamente sia il CXCR4, sia il CCR5 come corecettori. Tali virus sono chiamati "R5X4-tropici". Ulteriori studi hanno evidenziato che oltre al CXCR4 ed al CCR5, vi sono altri recettori delle chemochine che possono essere utilizzati come corecettori per l'infezione da HIV-1 (tab. I). Alcuni di questi studi sono stati però effettuati in sistemi *in vitro* e, conseguentemente, l'utilizzo di alcuni di questi recettori da parte dell'HIV *in vivo* deve ancora essere dimostrato.

La regione virale principalmente responsabile del diverso tropismo è stata identificata in una sequenza estremamente variabile che si trova nella gp120 di HIV-1, o nella gp110 di HIV-2 e che prende il nome di "V3 loop" (LaRosa *et al.*, 1991; Hwang *et al.*, 1991; Boeri *et al.*, 1992; Shioda *et al.*, 1992; Cann *et al.*, 1992; Chavda *et al.*, 1994). L'estesa variabilità della regione V3 sarebbe responsabile della capacità della variante di legare l'uno o l'altro recettore, determinando, conseguentemente, il tropismo cellulare esibito da quella variante. Anche altre due sequenze, denominate V1 e V2, sembrano essere implicate nella capacità del virus di poter utilizzare differenti corecettori (Hoffman *et al.*, 1999).

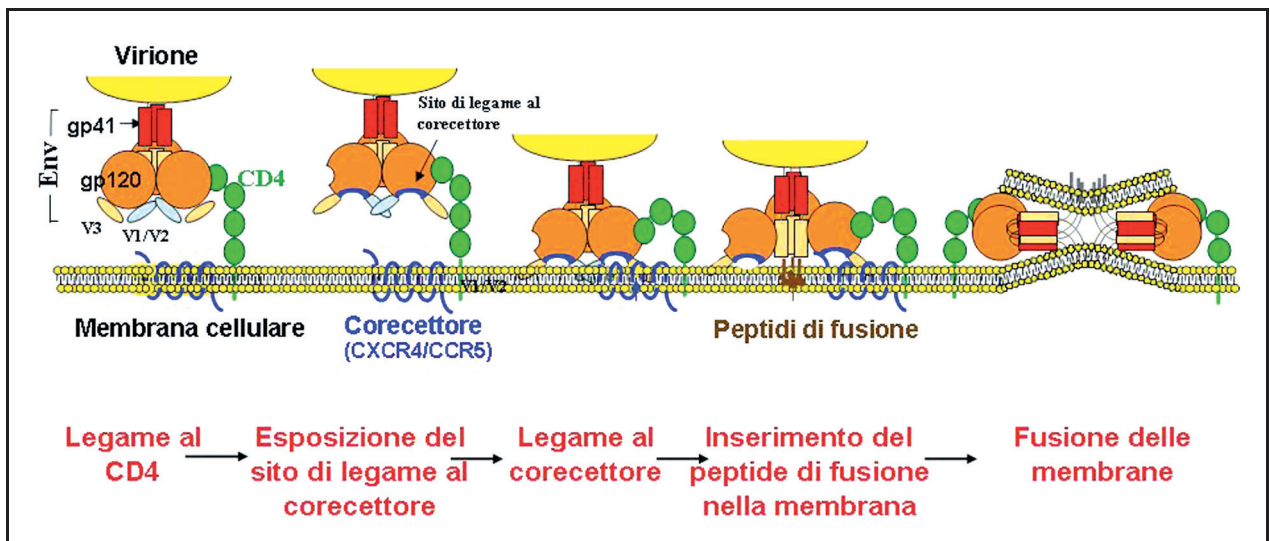


Fig. 1. Rappresentazione schematica del processo di entrata dell'HIV. Il processo di entrata inizia con il legame della glicoproteina dell'*envelope* virale gp120 al recettore cellulare CD4. Questo legame induce un cambiamento nella conformazione della gp120 che espone il sito di legame al corecettore. In seguito al legame gp120-corecettore, la gp41 subisce a sua volta dei cambiamenti strutturali che portano all'inserimento del suo dominio di fusione all'interno della membrana cellulare provocando la fusione delle due membrane.

TAB. I. RECETTORI DELLE CHEMOCINE CHE POSSONO ESSERE UTILIZZATI COME CORECETTORI PER L'INFEZIONE DA HIV-1

Recettore	Ligando	Tipo cellulare
CCR2	MCP-1, -2, -3, -4	M, act T, Ba, DC, NK
CCR3	Eotaxin-1, -2, RANTES, MCP-2, -3, -4	act T, E, Ba, DC
CCR5	RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , LD78 β	M, act T, DC, NK
CCR8	I-309	act T, NK
CCR9	TECK	DC, thy
CXCR4	SDF-1	T, M
CX3CR1	Fractalkine	M, act T, NK
CXCR6 (STRL33/Bonzo)	CXCL16	T, NK
APJ	Apelin	CNS
GPR15/BOB	Non identificato	T, M
D6	MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, MCP-1, -3	EL, Leu, M

MCP, *Monocyte Chemoattractant Protein*; RANTES, *Regulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted*; MIP, *Macrophage Inflammatory Protein*; TECK, *Thimus-Expressed Chemokine*; SDF-1, *Stromal Derived Factor 1*; M, monociti; T, cellule T; act T, cellule T attivate; Ba, basofili; DC, cellule dendritiche; NK, cellule natural killer; E, eosinofili; thy, timociti; CNS, cellule del sistema nervoso centrale; EL, endotelio linfatico; Leu, leucociti.

La scoperta dei recettori delle chemochine quali cofattori nel processo di infezione dell'HIV ha permesso di comprendere, almeno in parte, il significato patogenetico delle diverse varianti di HIV e di SIV presenti nello stesso individuo in fasi diverse della malattia. L'HIV che causa l'infezione e che, nella maggioranza degli individui infetti, è presente per tutta la fase asintomatica della malattia, è di tipo R5-tropico, mentre la variante di HIV presente nelle fasi finali della malattia mostra generalmente un fenotipo X4-tropico (Lusso, 2006). Essendo l'HIV normalmente trasmesso di tipo R5-tropico, non stupisce come gli individui omozigoti o eterozigoti per certe mutazioni nel gene codificante per il CCR5 siano più resistenti all'infezione da HIV o presentino un ritardo nella comparsa dei sintomi della malattia (Dean *et al.*, 1996; Liu *et al.*, 1996; Samson *et al.*, 1996; Blanpain *et al.*, 2002).

La scoperta dei corecettori ha permesso lo sviluppo di nuove strategie di intervento terapeutico mirate ad eradicare l'infezione da HIV. Nessuna delle terapie attualmente in uso è in grado di eradicare l'infezione: il virus rimane confinato in distretti (*reservoir*) da dove riemerge in seguito all'interruzione della terapia. L'insorgenza di varianti sempre più resistenti alla terapia, nonché la tossicità e la presenza di frequenti effetti collaterali dei farmaci attualmente in uso, richiedono quindi lo sviluppo di nuove terapie in grado di controllare la progressione della malattia ed eventualmente eradicare il virus. I farmaci che si legano ai corecettori e capaci di interferire con i meccanismi d'entrata dell'HIV nella cellula dovrebbero favorire il processo di eradicazione dell'infezione, proprio perché in grado di limitare la capacità del virus di localizzarsi nei *reservoir*.

Numerosi studi clinici sono attualmente in corso per la valutazione di detti farmaci (Esté e Telenti, 2007).

La stretta correlazione tra HIV e le chemochine presenta, inoltre, implicazioni per lo sviluppo di un vaccino anti-HIV: lo studio dettagliato dei meccanismi di fusione che intervengono a seguito dell'interazione gp120-CD4 e delle successive modificazioni che coinvolgono i recettori può portare allo sviluppo di immunogeni di sintesi in grado di mimare gli

epitopi di transizione ed essere così in grado di indurre una risposta anticorpale protettiva.

È stato infine dimostrato che molti virus a DNA, come il citomegalovirus e il KSHV (o HHV-8), un virus erpetico coinvolto nella patogenesi del sarcoma di Kaposi, che sono associati con l'infezione da HIV, possono codificare per recettori omologhi a quelli umani per le chemochine. Il ruolo di queste proteine virali nel meccanismo di infezione da parte di questi virus è sconosciuto, ma si può speculare che l'interazione di HIV con queste proteine potrebbe essere responsabile di almeno alcune delle manifestazioni cliniche osservate durante il decorso della malattia (Kledal *et al.*, 1997).

Bibliografia

- Alkhatib G., Combadiere C., Broder C.C. *et al.*, *Science*, 1996, **272**, 1955-1958.
- Baggiolini M., Dewald B., Moser B., *Ann. Rev. Immunol.*, 1997, **15**, 675-705.
- Blanpain C., Libert F., Vassart G. *et al.*, *Receptor Channels*, 2002, **8**, 19-31.
- Bleul C.C., Farzan M., Choe H. *et al.*, *Nature*, 1996, **382**, 829-833.
- Boeri E., Giri A., Lillo F. *et al.*, *J. Virology*, 1992, **66**, 4546-4550.
- Cann A.J., Churcher M.J., Boyd M. *et al.*, *J. Virol.*, 1992, **66**, 305-309.
- Chavda S.C., Griffin P., Han-Liu Z. *et al.*, *J. Gen. Virol.*, 1994, **75**, 3249-3253.
- Chan D.C., Kim P.S., *Cell*, 1998, **93**, 681-684.
- Cocchi F., DeVico A.L., Garzino-Demo A. *et al.*, *Science*, 1995, **270**, 1811-1815.
- Dean M., Carrington M., Winkler C. *et al.*, *Science* 1996, **273**, 1856-1862.
- Deng H., Liu R., Ellmeier W. *et al.*, *Nature*, 1996, **381**, 661-666.
- Esté J.A., Telenti A., *Lancet*, 2007, **370**, 81-88.
- Feng Y., Broder C.C., Kennedy P.E. *et al.*, *Science*, 1996, **272**, 872-877.
- Geijtenbeek T. B., Torensma R., van Vliet S.J. *et al.*, *Cell*, 2000, **100**, 575-585.
- Hoffman T.L., LaBranche C.C., Zhang W. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, **96**, 6359-6364.

- Hwang S.S., Boyle T.J., Lyverly H.K. *et al.*, *Science*, 1991, **253**, 71-74.
- Kledal T.N., Rosenkilde M.M., Coulin F. *et al.*, *Science* 1997, **277**, 1656-1659.
- Landau N.R., Warton M., Littman D.R., *Nature*, 1988, **334**, 159-162.
- LaRosa G.J., Weinhold K., Profy A.T., *Science*, 1991, **253**, 1146.
- Liu R., Paxton W.A., Choe S. *et al.*, *Cell*, 1996, **86**, 367-377.
- Lusso P., *The EMBO Journal*, 2006, **25**, 447-456.
- Maddon P.J., Dagleish A.G., McDougal J.S. *et al.*, *Cell*, 1986, **47**, 333-348.
- McDougal I.S., Kennedy M.S., Sligh J.M. *et al.*, *Science*, 1986, **231**, 382-385.
- McClure M.O., Sattentau Q.J., Beverley P.C. *et al.*, *Nature*, 1987, **330**, 487-489.
- Miedema F., Meyaard L., Koot M. *et al.*, *Immunol. Rev.*, 1994, **140**, 35-72.
- Oberlin E., Amara A., Bachelier F. *et al.*, *Nature*, 1996, **382**, 833-835.
- Samson M., Libert F., Doranz B.J. *et al.*, *Nature*, 1996, **382**, 722-725.
- Sattentau Q.J., Weiss R.A., *Cell*, 1988, **52**, 631-633.
- Sattentau Q.J., Clapham P.R., Weiss R.A. *et al.*, *AIDS*, 1988, **2**, 101-105.
- Shioda T., Levy J.A., Cheng-Mayer C., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1992, **89**, 9434-9438.
- Trkola A., Dragic T., Arthos J. *et al.*, *Nature*, 1996, **384**, 184-187.
- Wu L., Gerard N.P., Wyatt R. *et al.*, *Nature*, 1996, **384**, 179-183.
- Zhu P., Liu J., Bess J. Jr. *et al.*, *Nature*, 2006, **441**, 847-852.

BARBARA ENSOLI, FILOMENA NAPPI, FLAVIA FERRANTELLI E STEFANO BUTTO

RETTOCOLITE ULCEROSA [v. vol IV, col. 467; Agg. I, coll. *1781-1788]

RECENTI SVILUPPI CLINICO-TERAPEUTICI

La rettocolite ulcerosa (r. u.) – più propriamente denominata colite ulcerosa in quanto può interessare tutto il colon e non soltanto la sua porzione più distale – è una malattia cronica infiammatoria del colon con una significativa morbilità. L'inizio della sintomatologia si colloca tra i 15 e i 40 anni di età, con un secondo picco tra i 50 e gli 80, senza significative differenze epidemiologiche tra maschi e femmine.

La causa precisa della colite ulcerosa è tuttora sconosciuta, ma si ritiene che un'alterazione primitiva del sistema immunitario mucosale possa provocare una risposta immunologica eccessiva alla normale microflora intestinale.

La r. u. coinvolge sempre il retto, ma può interessare il sigma, il colon discendente o l'intero colon. Manifestazioni extracoliche possono occorrere anche nel 25% dei pazienti e possono includere osteoporosi (15%), ulcerazioni della mucosa orale (10%), artrite (5-10%), colangite sclerosante (3%), uveite (0,5-3%).

La diagnosi è tuttora endoscopica, anche se alcuni test di laboratorio, come la ricerca di anticorpi anti-neutrofili (perinucleari, citoplasmatici) e di anticorpi anti-*Saccharomyces cerevisiae*, possono indirizzare la diagnosi. La diagnosi differenziale include tutte le condizioni associate con diarrea cronica intermittente come la malattia di Crohn, la colite ischemica e la colite infettiva e la sindrome del colon irritabile.

Poiché la r. u. di lunga durata è associata a un rischio aumentato di cancro del colon, le linee guida consigliano di effettuare regolari controlli colonscopici con biopsie.

L'estensione e la severità della r. u. guidano la scelta del trattamento. Per la proctite isolata, è indicata soltanto la terapia per via rettale con ac. aminosalicilico (5-ASA). Una terapia per via orale con 5-ASA (fino a 4,8 g/die) e corticosteroidi può essere necessaria per pazienti con malattia estesa, tenendo presenti gli effetti avversi di una terapia cronica corticosteroidica. I pazienti che non tollerano la terapia orale con

corticosteroidi, devono essere passati alla terapia per via endovenosa, tenendo presente che in taluni casi sono anche risultate efficaci terapie a base di azatioprina o infliximab. Per i pazienti che non rispondono alla terapia medica o che sviluppano emorragie gravi, perforazioni del colon o cancro del colon, la terapia è senz'altro chirurgica.

Bibliografia

- Hanauer S.B., Sandborn W.J., Kornbluth A. *et al.*, Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II trial. *Am. J. Gastroenterol.*, 2005, **100**, 2478-2485.
- Kane S., Huo D., Aikens J., Hanauer S., Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am. J. Med.*, 2003, **114**, 39-43.
- Kane S.V., Cohen R.D., Aikens J. *et al.*, Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2001, **96**, 2929-2933.
- Lichtenstein G.R., Kamm M.A., Boddu P. *et al.*, Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2007, **5**, 95-102.
- Schreiber S., Keshavarzian A., Isaacs K.L. *et al.*, A randomized, placebo-controlled, phase II study of tetomilast in active ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2007, **132**, 76-86.

RED.

RIFRATTIVA CHIRURGIA: v. CHIRURGIA RIFRATTIVA*** (coll. ***645-660).

RIMONABANT: v. OBESITÀ***.

RINITE ALLERGICA: v. ALLERGOPATIE RESPIRATORIE*** (coll. ***112-113); RINOCONGIUNTIVITI ALLERGICHE***; v. anche: ALLERGIE DA INALANTI*** (coll. ***103-112).

RINOCONGIUNTIVITI ALLERGICHE

1. *allergic rhinoconjunctivitis*.

SOMMARIO

Premessa (col. 3562). - **Congiuntiviti allergiche** (col. 3563): *Definizione*. - *Classificazione*. - *Congiuntivite allergica: stagionale e perenne*. - *Cheratoconguntivite atopica*. - *Cheratoconguntivite primaverile o Vernal*. - *Congiuntivite giganto-papillare*. - **Rinite allergica** (col. 3565): *Definizione e generalità*. - *Classificazione*. - *Epidemiologia*. - *Patogenesi*. - *Diagnosi*. - *Terapia*.

Premessa

Benché la rinite e la congiuntivite allergica siano patologie frequentemente associate nella comune pratica clinica e benché la comunità scientifica sia concorde nell'accettarle come manifestazioni di una più grande "malattia allergica" sistemica con infiammazione e sintomi clinici a carico delle mucose di più organi, ad oggi non è possibile parlare di un'unica entità nosologica: infatti, l'associazione è difficilmente documentabile da un lato per l'eterogeneità delle patologie che vanno comunemente sotto il nome di congiuntiviti allergiche, dall'altro per la reale difficoltà a documentare negli studi epidemiologici i sintomi congiuntivali essendo questi ultimi considerati dal paziente, nella maggioranza dei casi, di minore importanza. Difficilmente, dunque, la congiuntivite viene spontaneamente riferita al medico, da qui l'ipotesi che la patologia è sicuramente sottoestimata.

La prevalenza dell'associazione fra rinite e congiuntivite allergica è dipendente dal tipo di congiuntivite in considerazione. Da uno studio di Stefano e Sergio Bonini (1987; 1998)